



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

Tesis Doctoral

Alquenil sulfonas en reacciones catalizadas por paladio y cobre: nuevos métodos en catálisis asimétrica

Tomás Llamas González

***Directores: Dr. Juan Carlos Carretero González. Catedrático (UAM)
Dr. Ramón Gómez Arrayás. Prof. Contratado Doctor (UAM)***

Madrid, enero 2007

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Prof. Dr. Juan Carlos Carretero González y del Dr. Ramón Gómez Arrayás.

La financiación de este trabajo ha provenido del Ministerio de Educación y Cultura (BQU2000-0226), del Ministerio de Ciencia y Tecnología (BQU2003- 0508), y de la Comunidad de Madrid (GR/MAT/0016/2004). Durante la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca predoctoral (FPI) de Comunidad Autónoma de Madrid (2002-2006).

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento al Prof. Juan Carlos Carretero González por ofrecerme la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral en su grupo de investigación y por la formación recibida a lo largo de estos años. Asimismo quiero agradecer al Dr. Ramón Gómez Arrayás la disponibilidad y ayuda recibida en todo momento.

Igualmente me gustaría dar las gracias a las tres personas que me han supervisado en el laboratorio: Dr. Julián Priego, con quien me enfrenté a los primeros retos experimentales; Dra. Olga García, junto a la que también compartí vitrina y Dr. Ramón Gómez, quizá la persona más atareada que he conocido pero que casi siempre consigue a tiempo todo.

También agradezco al Prof. José Luis García Ruano por permitirnos el libre acceso y uso del aparato de HPLC de su grupo, sin el cuál esta Tesis no habría sido posible.

En el transcurso de esta Tesis Doctoral he llevado a cabo una estancia de tres meses en el laboratorio del Dr. Phil S. Baran (The Scripps Research Institute), a quien deseo agradecer su cálida acogida y su entusiasta visión de la química.

Durante todos estos años he tenido el placer de trabajar y convivir con muchos compañeros de laboratorio y de departamento. Muchos ya se han ido de la universidad y otros acaban de llegar. Gracias a todos por vuestros consejos y ayuda. La lista es larga y muy probablemente me dejaría a alguien sin nombrar. Es evidente que no he compartido con todos el mismo tiempo, pero considero que sería injusto hacer escalas. Porque tan importante es recibir vuestras sugerencias experimentales como compartir momentos en la cafetería, que me ayudéis a corregir textos como que me pinchéis a última hora una muestra en HPLC, entablar una conversación en las escaleras como que me prestéis algún reactivo....En definitiva es mucho tiempo, en el que se convive durante muchas horas diarias y sin el apoyo de todos vosotros, de todos esos granitos de arena, esta Tesis no hubiera sido posible

Por último, quiero expresar mi gratitud a mi familia y amigos por interesarse por el quehacer de este bicho raro aunque sea muchas veces difícil poder explicarles determinadas cosas.

Y como no a Irene, por todo tu apoyo y tu cariño, por soportarme en esos días malos y darme ánimos, por ayudar a evadirme de este mundillo al salir del laboratorio y por estar orgullosa de mí. Gracias por todo.

“Es agradable ser importante, pero más importante es ser agradable.”

Séneca

(Dedicada por el Prof. Claudio Palomo a Marcial Moreno Mañas en la la XXI Reunión
Bienal de Química Orgánica)

ABREVIATURAS EMPLEADAS

Para esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica y organometálica siguiendo las recomendaciones de *Guidelines for Authors J. Org. Chem.* **2005**, 70, 17A.

acac: Acetilacetato
AL: Ácido de Lewis
BPPF: 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno
cod: 1,5-Ciclooctadieno
conv: Conversión
dba: Dibencilidenacetona
DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE: 1,2-Dicloroetano
DIPEA: Diisopropil etil amina
DMA: *N,N*-Dimetilacetamida
DMAP: 4-Dimetilaminopiridina
DME: 1,2-Dimetoxietano
DPPB: Benzoato de *o*-difenilfosfina
dppe: 1,2-Bis(difenilfosfina)etano
dppp: 1,3-Bis(difenilfosfina)propano
ee: Exceso enantiomérico
GDC: Grupo director coordinante
HMPA: Hexametilfosforamida
KHMDs: Hexametildisilazano de potasio
L*: Ligando quirál
LDA: Diisopropilamida de litio
MCPBA: Ácido *m*-cloroperbenzoico
Naft: Naftilo
NMP: *N*-metilpirrolidona
PMHS: Polimetilhidrosiloxano
Py: Piridina
rdto: Rendimiento
ta: Temperatura ambiente
TFAA: Anhídrido trifluoracético
TMEDA: Tetrametiletildiamina
xilil: 3,5-Dimetilfenilo

ÍNDICE

1. ALQUENIL SULFONAS EN REACCIONES CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN	15
1.1. Importancia de la catálisis asimétrica mediada por metales de transición	17
1.2. Vinil sulfonas en reacciones catalizadas por metales de transición	19
1.2.1. Aspectos generales sobre vinil sulfonas	19
1.2.2. Vinil sulfonas en reacciones mediadas por metales de transición	21
1.3. Alil sulfonas en reacciones mediadas por metales de transición	28
1.4. Antecedentes de nuestro grupo investigador	32
1.5. Planteamiento inicial de la Tesis Doctoral	37
 2. REACCIÓN DE HECK Y MULTIARILACIÓN DE ALIL SULFONAS	 41
2.1. Aspectos generales de la reacción de Heck	43
2.1.1. Mecanismo de la reacción de Heck	44
2.1.2. Regioselectividad en la reacción de Heck	50
2.1.3. Reacción de Heck dirigida por coordinación	52
2.2. Sustitución alílica catalizada por Cu	58
2.2.1. Introducción a los procesos de sustitución alílica	58
2.2.2. Sustituciones alílicas con nucleófilos duros	60
2.2.3. Sustitución alílica en alil sulfonas	63
2.2.4. Sustitución alílica dirigida por coordinación	64
2.3. Planteamiento y objetivos	66
2.4. Síntesis de alil aril sulfonas	67
2.4.1. Estrategia sintética	67
2.4.2. Preparación de aril metil sulfonas	68
2.4.3. Síntesis de alil aril sulfonas	72
2.5. Reacción modelo: optimización de las condiciones de la reacción de Heck de las ciclopentenilmetil sulfonas	74
2.5.1. Efecto de la sustitución del grupo sulfonilo	74

2.5.2. Optimización de las condiciones de reacción	75
2.6. Alcance estructural	79
2.6.1. Yodoarenos diferentemente sustituidos	79
2.6.2. Monoarilación de derivados de ciclohexeno	80
2.6.3. Reacción de diarilación	82
2.6.4. Interpretación mecanística	83
2.7. Sustitución alílica catalizada por Cu	85
2.7.1. Sustratos acíclicos	85
2.7.2. Sustratos cíclicos: síntesis de ciclopentenos triarilados	87
2.8. Conclusiones	90
3. HIDROSILILACIÓN ASIMÉTRICA DE SULFONAS α,β-INSATURADAS β,β-DISUSTITUIDAS	95
3.1. Hidrosililación conjugada asimétrica de aceptores de Michael	97
3.1.1. Introducción	97
3.1.2. Hidrosililación conjugada de compuestos carbonílicos α,β -insaturados catalizada por cobre	99
3.1.3. Hidrosililación catalítica asimétrica de compuestos carbonílicos α,β -insaturados y otros aceptores de Michael	101
3.1.4. Planteamiento y objetivos	111
3.2. Influencia de la sustitución en la sulfona	113
3.2.1. Síntesis de las fenil y 2-piridil vinil sulfonas modelo	113
3.2.2. Reactividad de las fenil y 2-piridil vinil sulfonas modelo en la reacción de hidrosililación catalizada por cobre	113
3.3. Hidrosililación asimétrica de 2-piridil vinil sulfonas	114
3.3.1. Síntesis de 2-piridil vinil sulfonas	114
3.3.2. Reacción modelo: optimización de las condiciones de reacción	117
3.4. Alcance estructural de la hidrosililación asimétrica de 2-piridil vinil sulfonas	125
3.5. Interpretación mecanística	129
3.6. Eliminación del grupo sulfonilo: aplicaciones sintéticas	130
3.7. Conclusiones	132

4. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO CON VINIL SULFONAS	137
4.1. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino	139
4.1.1. Aspectos generales de la reacción 1,3-dipolar	139
4.1.2. Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales	143
4.1.3. Antecedentes de nuestro grupo de investigación	157
4.1.4. Planteamiento y objetivos	160
4.2. Síntesis de los α -iminoésteres y las vinil sulfonas de partida	161
4.2.1. Síntesis de los α -iminoésteres	161
4.2.2. Síntesis de aril vinil sulfonas	162
4.3. Reacción modelo: optimización de las condiciones de reacción	168
4.3.1. Reacción catalizada por cobre	168
4.3.2. Influencia del ligando quiral	171
4.3.3. Reacción catalizada por plata	174
4.4. Influencia de la sustitución del grupo sulfonilo	176
4.5. Alcance estructural	178
4.5.1. Sustitución en el iminoéster	178
4.5.2. Vinil sulfonas β -sustituidas	180
4.6. Asignación configuracional	181
4.7. Interpretación mecanística	183
4.8. Eliminación del grupo sulfonilo: aplicaciones sintéticas	185
4.9. Conclusiones	187
 PARTE EXPERIMENTAL	 191
5.1. Multiarilación de alil sulfonas	196
5.1.1. Síntesis de alil aril sulfonas	196
5.1.2. Reacción de Heck de cicloalquenilmetil sulfonas	205
5.1.3. Sustitución alílica catalizada por cobre	212
5.2. Hidrosililación asimétrica de vinil sulfonas β,β -disustituidas	215
5.2.1. Síntesis de las vinil sulfonas β,β -disustituidas	215
5.2.2. Hidrosililación asimétrica de 2-piridil vinil sulfona	221

5.2.3. Eliminación del grupo sulfonilo	228
5.3. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino con vinil sulfonas	230
5.3.1. Síntesis de los α -iminoésteres	230
5.3.2. Síntesis de aril vinil sulfonas	234
5.3.3. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar	241
5.3.4. N-Metilación de sulfonilpirrolidinas	251
5.3.5. Eliminación del grupo sulfonilo	254
Anexo I: Difracción de Rayos X	257
Anexo II: Adición de magnesianos y ácidos organoborónicos a vinil tioéteres catalizada por rodio	271
Anexo III: Publicaciones	277

CAPÍTULO 1

ALQUENIL SULFONAS EN REACCIONES CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN

1.1. Importancia de la catálisis asimétrica mediada por metales de transición

Una de las áreas más importantes y en crecimiento exponencial de la síntesis orgánica actual es la catálisis asimétrica mediada por metales de transición.¹ En 1966 el grupo de Nozaki describió el primer ejemplo de catálisis asimétrica usando un catalizador organometálico quiral estructuralmente bien definido.² La quiralidad es una característica universal intrínseca de los compuestos orgánicos. La vida en sí misma depende de las restricciones que la quiralidad impone en el reconocimiento molecular, ya que las enzimas identifican una pareja de enantiómeros como dos sustancias distintas e interaccionan con ellas de forma diferente. Por ejemplo, frecuentemente sólo un enantiómero de muchos fármacos quirales produce los efectos deseados, siendo el otro inactivo o incluso tóxico.

Los compuestos enantioméricamente puros están experimentando una creciente demanda al constituir ingredientes activos de fármacos, aditivos alimenticios, fertilizantes o pesticidas, así como en ciencia de materiales. En este contexto, la catálisis asimétrica ha surgido como respuesta a la necesidad de disponer de procesos eficaces de síntesis de compuestos quirales en forma ópticamente pura. Por otra parte, hoy en día la urgencia de desarrollar métodos sostenibles de síntesis de materias primas para la industria química supone un gran desafío. En este sentido, en comparación con los procesos tradicionales de síntesis asimétrica basados en la utilización estequiométrica de auxiliares quirales, la catálisis asimétrica supone un aumento de efectividad química sin precedentes, tanto si consideramos la reducción en el número de etapas como el principio de economía de átomos. El hecho de que una sola molécula de catalizador quiral pueda inducir la formación de miles de moléculas de producto quiral con alta pureza enantiomérica, unido a la menor cantidad de residuos químicos

-
- 1 Para revisiones bibliográficas sobre catálisis asimétrica empleando catalizadores organometálicos, véase: (a) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566. (b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; I. Ojima, Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000. (c) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto H. Eds.; Springer: Berlin, 1999. (d) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; R. Noyori, Ed.; Wiley-VCH: New York, 1994. (e) *Catalytic Asymmetric Synthesis*; I. Ojima, Ed.; Wiley-VCH: New York, 1993.
 - 2 (a) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239. (b) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655.

generados (“química verde”), se traduce en una notable disminución de los costes energéticos y medioambientales, haciendo que esta estrategia sea cada vez más atractiva para la industria.

No es por tanto sorprendente que en el año 2001 el Premio Nobel de Química se concediera a W. S. Knowles³ y R. Noyori⁴ por sus contribuciones en procesos de hidrogenación catalítica asimétrica y a K. B. Sharpless⁵ por el desarrollo de métodos enantioselectivos de oxidación de alquenos. Más recientemente, el Premio Nobel de Química del año 2005 se otorgó a Y. Chauvin,⁶ R. R. Schrock⁷ y R. H. Grubbs,⁸ por el desarrollo de la reacción de metátesis de olefinas, una reacción de incalculable valor académico e industrial. Estos reconocimientos por parte del galardón científico más prestigioso del mundo son una prueba indiscutible de la importancia de la catálisis organometálica en la química moderna.

Sin embargo, a pesar del considerable grado de madurez alcanzado en el área de la catálisis asimétrica, una gran parte de los sistemas catalíticos descritos no cumplen los criterios necesarios para el desarrollo de aplicaciones industriales. En consecuencia, la búsqueda de nuevos procesos de catálisis asimétrica, así como el desarrollo de catalizadores altamente eficaces que combinen baja carga catalítica, tiempos de vida prolongados, fácil accesibilidad y manejo (elevada estabilidad al aire y a la humedad), además de proporcionar elevadas inducciones asimétricas en una amplia gama de reacciones, sigue constituyendo hoy día un auténtico desafío.

-
- 3 (a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 22, 1445. (b) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998.
 - 4 (a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932. (b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.
 - 5 (a) S. G. Hentges, K. Barry Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4263. (b) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.
 - 6 (a) J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1971**, 141, 161. (b) Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3740.
 - 7 (a) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592. (b) R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3748.
 - 8 (a) *Handbook of Metathesis*; R. H. Grubbs, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003. (b) R. H. Grubbs, T. M. Trnka en *Ruthenium in Organic Synthesis*, S.-I. Murahashi, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004, pp. 153. (c) R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3760.

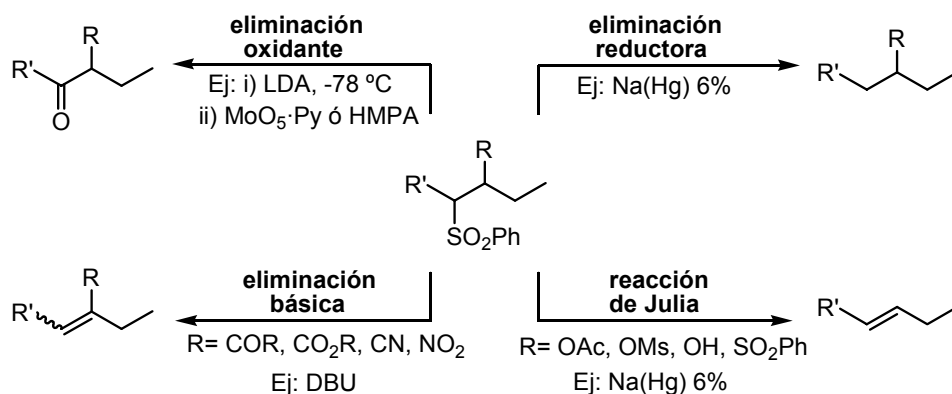
1.2. Vinil sulfonas en reacciones catalizadas por metales de transición

1.2.1. Aspectos generales sobre vinil sulfonas

Las vinil sulfonas, también llamadas 1-alquenil sulfonas o sulfonas α,β -insaturadas, se cuentan entre las olefinas pobres en electrones más útiles en síntesis orgánica.^{9,10} Su gran potencial sintético deriva de la naturaleza fuertemente atrayente de electrones del grupo sulfonilo, que se traduce en un doble enlace con una notable deficiencia electrónica, muy sensible por tanto a reacciones de adición de Michael,¹¹ adiciones radicalarias¹² y procesos de cicloadición de tipo [2+2],¹³ [3+2]¹⁴ y [4+2].¹⁵

-
- 9 N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, 1993.
 - 10 Revisiones bibliográficas recientes sobre química de sulfonas: (a) N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6951. (b) C. M. Rayner, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 191. (c) C. M. Rayner, *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 409. (d) C. M. Rayner, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 499. (e) R. Chinchilla, C. Nájera, *Recent. Res. Devel. Org. Chem.* **1997**, *1*, 437. (f) C. Nájera, J. M. Sansano, *Recent. Res. Devel. Org. Chem.* **1998**, *2*, 637. (g) J. E. Bäckvall, R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2291.
 - 11 Ejemplos de adición de nucleófilos heteroatómicos: (a) D. A. Alonso, A. Costa, B. Mancheño, C. Nájera, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4791. (b) J. G. Urones, I. S. Marcos, N. M. Garrido, P. Basabe, S. G. San Feliciano, R. Coca, D. Díez, *Synlett* **1998**, 1364. (c) B. Ravindran, K. Sakthivel, C. G. Suresh, T. Pathak, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2637. (d) J. J. Reddick, J. Cheng, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1967.
Ejemplos de adición de nucleófilos carbonados: (e) K. Blades, D. Lapotre, J. M. Percy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5895. (f) Z. M. Dong, S. G. Pyne, B. W. Skelton, A. H. White, *Synlett* **1997**, 103. (g) A. K. Sanki, C. G. Suresh, U. D. Falgune, T. Pathak, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1285.
Ejemplos de epoxidaciones nucleófilas: (h) J. L. Aceña, O. Arjona, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3360. (i) Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4557.
 - 12 Véase, por ejemplo: (a) N. Mase, Y. Watanabe, T. Toru, T. Kakumoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7083. (b) P. A. Evans, T. Manangan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4523. (c) Y. Watanabe, N. Mase, R. Furue, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2981. (d) H. Sugimoto, M. Kobayashi, S. Nakamura, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4213.
 - 13 Véase, por ejemplo: (a) L. A. Paquette, R. W. Houser, M. Rosen, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 905. (b) J. J. Eisch, J. E. Galle, L. E. Hallenback, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1608. (c) A. K. Muser, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3121.
 - 14 Véase, por ejemplo: (a) A. Padwa, D. N. Kline, B. H. Norman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 265. (b) R. Grigg, M. J. Dorrity, F. Heaney, J. F. Malone, S. Rajviroongit, V. Sridharan, S. Surendrakumar, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8297. (c) M.-A. Plancquaert, M. Redon, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4383.
 - 15 Véase, por ejemplo: (a) P. J. Ainsworth, D. Craig, J. C. Reader, A. M. Z. Slawin, A. J. P. White, D. J. Williams, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 695. (b) M. Redon, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6861. (c) V. K. Aggarwal, A. Ali, M. P. Coogan, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 293. (d) P.-H. Lenng, H. Lang, X. Zhang, S. Selvaratnma, J. J. Vittal, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2661.

Una de las ventajas más importantes de este tipo de compuestos radica en que, una vez funcionalizado el doble enlace, existen varios procedimientos eficaces, en general con amplia tolerancia funcional, para la eliminación del grupo sulfonilo.¹⁶ Entre ellos destacan la sustitución por un átomo de hidrógeno (eliminación reductora),¹⁷ la formación de un doble enlace (reacción de Julia¹⁸ y eliminación básica de ácido sulfínico)¹⁹ o la eliminación con generación de un grupo carbonilo (eliminación oxidante)²⁰ (esquema 1.1).

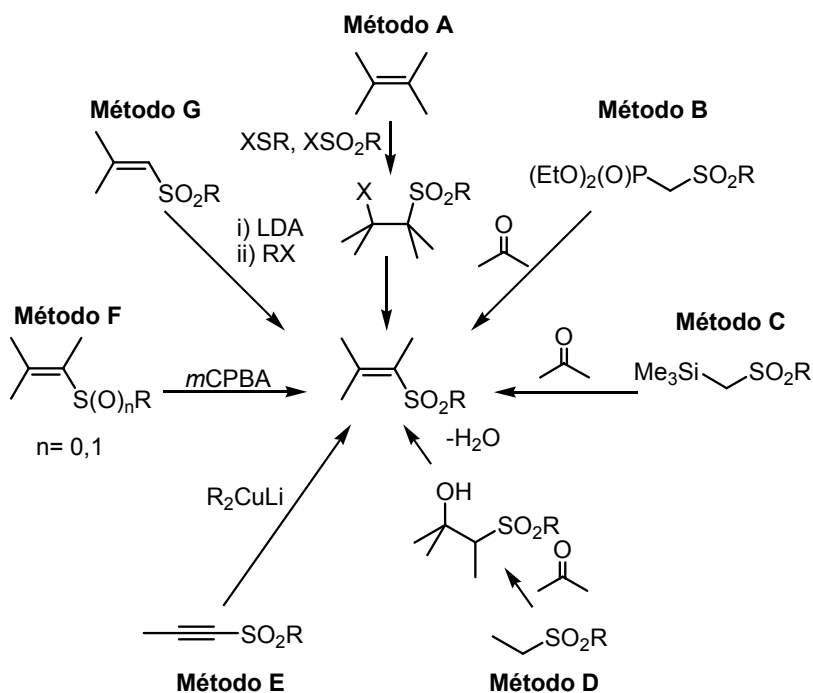


Esquema 1.1

En cuanto a la preparación de sulfonas α,β -insaturadas, son muy numerosos los métodos de síntesis (esquema 1.2).⁹ Entre ellos cabe mencionar la adición electrófila o radicalaria de haluros de sulfenilo y derivados (PhSCl , PhSO_2SePh , PhSO_2I , etc.) a alquenos, seguida de eliminación del heteroátomo (método A), la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons entre sulfonil metil fosfonatos y compuestos carbonílicos (método B) y la reacción de olefinación de Peterson

- 16 C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, 55, 10547.
- 17 (a) B. M. Trost, H. C. Arndt, P. E. Strege, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3477. Para ejemplos en moléculas complejas, véase: (b) R. Leung-Toung, Y. Liu, J. M. Muchowski, Y.-L. Wu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3235.
- 18 (a) M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833. Para una variante que implica el uso de Sml_2/HMPA , véase: (b) M. Ihara, S. Suzuki, T. Taniguchi, Y. Tokunaga, K. Fukumoto, *Synlett* **1994**, 859.
- 19 (a) Z. Pin, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3022. (b) T. R. Hoye, L. Mi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8586. (c) P. Devin, L. Fensterback, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6764.
- 20 (a) R. D. Little, S. O. Myong, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3339. (b) Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8158. (c) J. Pohlmann, C. Sabater, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 633.
- 9 N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, 1993.

entre (trimetilsilil)metil sulfonas y compuestos carbonílicos (método C). Otros métodos ampliamente utilizados se basan en la condensación de carbaniones α -sulfonilados con compuestos carbonílicos y posterior deshidratación (método D), la adición de reactivos organometálicos a alquínil sulfonas (método E), la oxidación de tioéteres y sulfóxidos α,β -insaturados (método F) y la funcionalización de la posición α de vinilsulfonas mediante desprotonación y posterior reacción con electrófilos (método G).



Esquema 1.2

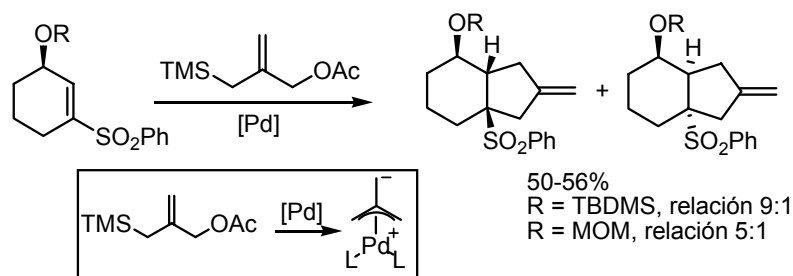
Esta gran accesibilidad sintética, unida a la reactividad general expuesta con anterioridad, hace de las vinil sulfonas unos sustratos de enorme versatilidad en síntesis orgánica.

1.2.2. Vinil Sulfonas en reacciones mediadas por metales de transición

Como ya se ha comentado en la introducción de esta Tesis Doctoral, en la actualidad estamos viviendo una etapa de grandes progresos en el desarrollo de nuevos procesos catalizados por metales de transición. Este interés por la catálisis ha afectado a muchos ámbitos de la Química Orgánica moderna, y entre ellos, también ha alcanzado al campo de las sulfonas α,β -insaturadas. Así, en los últimos años se ha desarrollado un significativo número de métodos que implican el uso de este tipo de sustratos como plataformas en procesos catalíticos y su aplicación en síntesis orgánica. A continuación se comentan brevemente algunos ejemplos.

• Reacciones de cicloadición

En 1989 el grupo de Trost publicó una elegante aplicación de γ -alcoxi sulfonas α,β -insaturadas en reacciones de ciclopentanulación.²¹ En este trabajo se describe la utilidad de las vinil sulfonas en cicloadiciones [3+2] con equivalentes de trimetilenmetano generados *in situ* en presencia de cantidades catalíticas de Pd. El proceso transcurre con rendimientos moderados y buena diastereoselectividad (esquema 1.3).

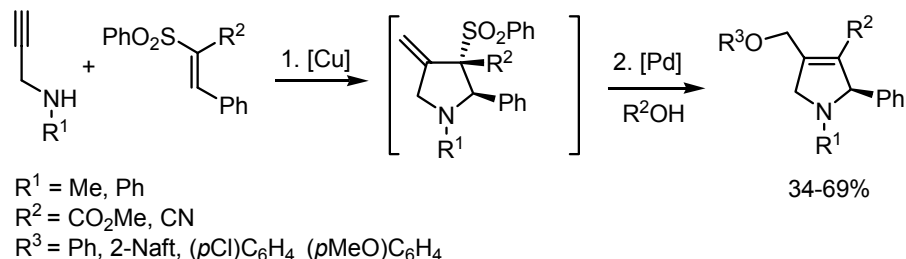


Condiciones de reacción: 2-(acetoximetil)-3-(trimetilsilil)-1-propeno (1.6 eq.),
Pd(OAc)₂ (3 mol%), (*i*PrO)₃P (20 mol%), tolueno, 80 °C, 40 h

Esquema 1.3

21 B. M. Trost, P. Seoane, S. Mignani, M. Acemoglu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7487.

El grupo de Balme describió la síntesis de 4-metilenpirrolidinas a través de una reacción de ciclación “one pot” de tres componentes entre propargilaminas, fenoles y vinil sulfonas catalizada por cobre y paladio²² (esquema 1.4).



Condiciones de reacción: 1. propargilamina (1.1 eq.), $[\text{CuI}(\text{PPh}_3)_3]$ (3 mol%), $n\text{BuLi}$ (10 mol%), THF, ta, 6 h

2. Fenol (2 eq.), NaH (2 eq.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (4 mol%), 40 °C, 10 h

Esquema 1.4

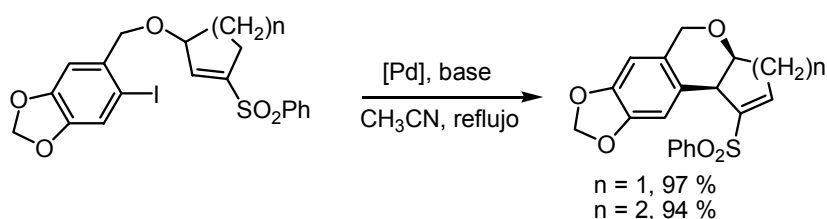
• Reacción de Heck

En el momento en que se comenzó la presente Tesis Doctoral tan sólo existían como antecedentes relativos al uso de alquenil sulfonas en reacción de Heck, los ejemplos debidos los grupos de Otera y de Fuchs.^{23,24} En los trabajos de Fuchs se describían los primeros ejemplos de la versión intramolecular de la reacción de Heck sobre vinil sulfonas, utilizando tanto haluros de arilo (preferentemente yoduros) como haluros de alqueno (bromuros y yoduros). La reacción transcurre con buen rendimiento en el caso de la formación de ciclos favorables de cinco (esquema 1.5) y seis miembros (esquema 1.6). Como cabía esperar para una olefina pobre en electrones, el proceso transcurre con completa regioselectividad (inserción en la posición β de la sulfona α,β -insaturada).

22 (a) B. Clique, N. Monterio, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1301. (b) B. Clique, S. Vassiliou, N. Monterio, G. Balme, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1493.

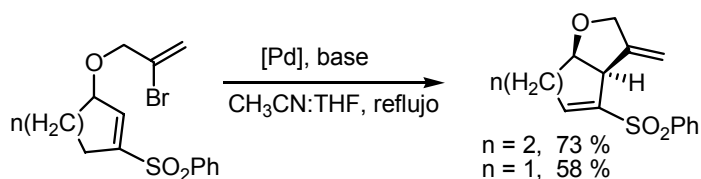
23 (a) P. L. Fuchs, S. W. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5205. (b) P. L. Fuchs, Z. Jin, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5209.

24 A. Orita, M. Katakami, Y. Yasui, A. Kurihara, J. Otera, *Green Chemistry* **2001**, 3, 13.



Condiciones de reacción: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%),
 AgNO_3 (5 eq.), Et_3N (1.5 eq.), CH_3CN , 80°C

Esquema 1.5



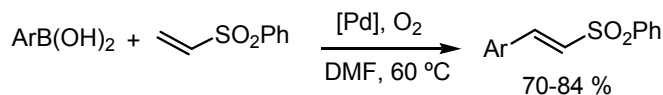
Condiciones de reacción: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%),
 Et_3N (1.5 eq.), $\text{CH}_3\text{CN:THF}$ (4:1), 80°C

Esquema 1.6

En los últimos años han aparecido en la bibliografía otras contribuciones en el campo.²⁵ Por ejemplo, en 2004 Kabalka²⁶ publicó la síntesis de sulfonas α,β -insaturadas de configuración *E* mediante reacción intermolecular de tipo Heck utilizando ácidos borónicos como sustitutos de los habituales haluros de arilo. La reacción ocurre de forma muy lenta en atmósfera inerte, pero se acelera sensiblemente en presencia de oxígeno. Aunque los rendimientos son en general buenos, la aplicabilidad del método está restringida al caso de la simple fenil vinil sulfona como producto de partida (esquema 1.7).

25 (a) I. M. Lyapkalo, J. Högermeier, H.-U. Reissig, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7721. (b) Y. Na, S. Park, S. B. Han, H. Han, S. Ko, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 250.

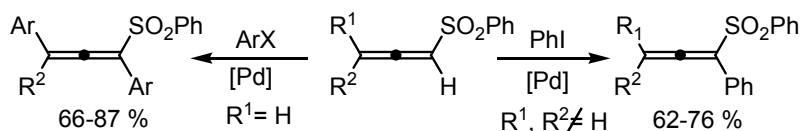
26 G. W. Kabalka, S. K. Guchhait, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4021.



Condiciones de reacción: Pd(OAc)_2 (10 mol%),
 Na_2CO_3 (2 eq.), DMF, 60 °C

Esquema 1.7

Muy recientemente, en 2005, el grupo de Ma²⁷ ha descrito la primera reacción de Heck entre una alenil sulfona y haluros de arilo. Con 1,2-alenil sulfonas 3-monosustituidas tiene lugar una doble arilación en las posiciones 1 y 3, mientras que la reacción con 1,2-alenil sulfonas 3,3-disustituidas proporciona productos de monoarilación en posición 1 (esquema 1.8).



Condiciones de reacción: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (5 mol%), Ag_2CO_3 (5 mol%),
 K_2CO_3 (4 eq.), DMF, 80 °C

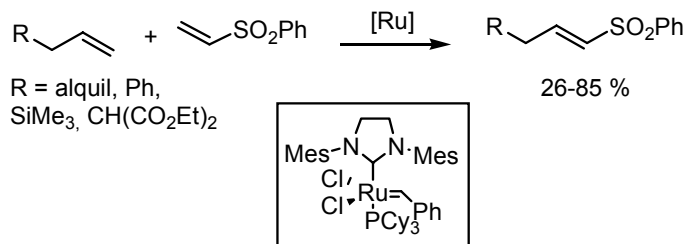
Esquema 1.8

• Metátesis

La síntesis de sulfonas α,β -insaturadas de configuración *E* por reacción de metátesis entre olefinas monosustituidas y fenil vinil sulfona fue descrita por Grela.²⁸ Empleando un catalizador de Grubbs de segunda generación se obtienen las sulfonas deseadas, en general, con buenos rendimientos (esquema 1.9).

27 C. Fu, S. Ma, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1605.

28 (a) K. Grela, M. Bieniek, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6425. (b) A. Michrowska, M. Bieniek, M. Kim, R. Klajn, K. Grela, *Tetrahedron* **2003**, 53, 4525.

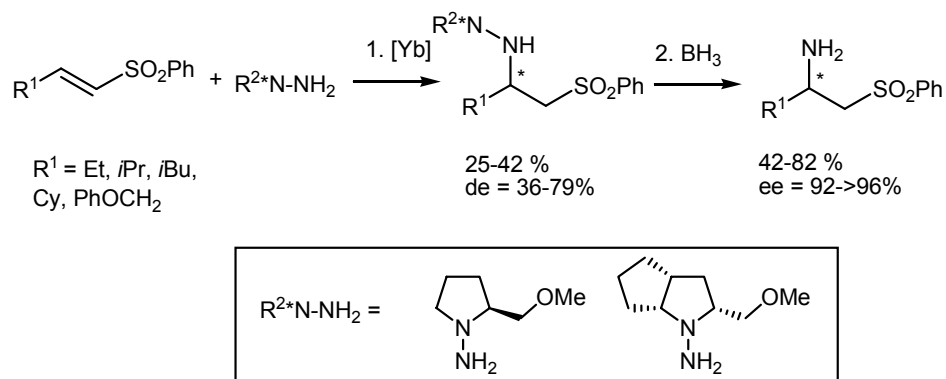


Condiciones de reacción: catalizador de Grubbs (5 mol%), CH₂Cl₂, ta

Esquema 1.9

• Adición conjugada

Enders describió la adición de equivalentes quirales de amoniaco a vinil sulfonas.²⁹ En presencia de cantidades catalíticas de Yb(OTf)₃ se obtienen los correspondientes productos de adición conjugada con rendimientos y diastereoselectividades moderadas. La posterior separación de los epímeros obtenidos se efectuó mediante HPLC preparativo, obteniéndose las correspondientes β-hidrazino sulfonas con una pureza óptica prácticamente completa (esquema 1.10).

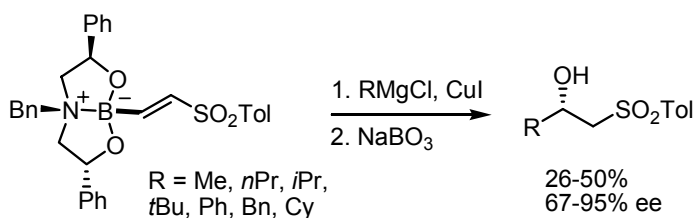


Condiciones de reacción: 1. R²*N-NH₂ (1.5 eq.), Yb(OTf)₃ (0.1 eq.), THF, ta, 20 días.
2. BH₃-THF (10 eq., 1N en THF), THF, reflujo, 5 h; HCl (4N), ta, 2 h

Esquema 1.10

29 (a) D. Enders, S. F. Müller, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 195. (b) D. Enders, S. F. Müller, G. Raabe, *Synlett* **1999**, 741. (c) D. Enders, S. F. Müller, G. Raabe, J. Runsink, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 879.

Asimismo, el grupo de Marsden ha descrito la adición de magnesianos catalizada por cobre a vinil sulfonas portadoras de una unidad quiral de dioxazaborocina en posición β catalizada por cobre.³⁰ Mediante oxidación de estos productos se pueden obtener β -hidroxisulfonas quirales con rendimientos moderados y buenas enantioselectividades (esquema 1.11).

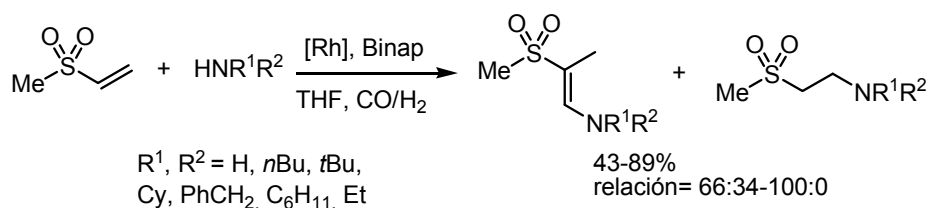


Condiciones de reacción: 1. RMgCl (3 eq.), Et₂O, CuI (3 eq.), - 78 °C a ta
 2. NaBO₃, THF/H₂O

Esquema 1.11

• Otros procesos

El grupo de Alper³¹ ha descrito una hidroaminovinilación de sulfonas α,β -insaturadas catalizada por una bisfosfina y un catalizador de rodio [Rh⁺(cod)(η^5 -PhBPh₃)]. En presencia de CO e hidrógeno la reacción transcurre con excelente regio- y estereoselectividad en la mayoría de los casos (esquema 1.12).



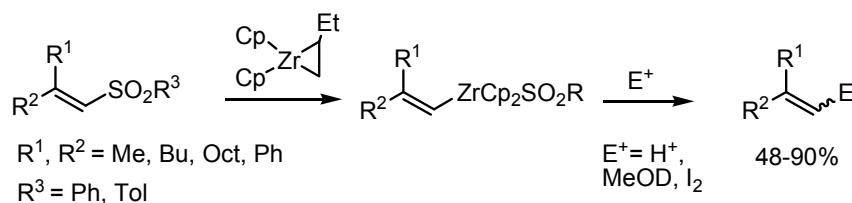
Condiciones de reacción: [Rh⁺(cod)(η^5 -PhBPh₃)] (1 mol%), Binap (3 mol%),
 amina (1.2 eq.), CO/H₂ (1:1, 200 psi), THF, 80 °C, 1h

Esquema 1.12

30 C. Farthing, S. P. Marsden, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4235.

31 Y. Lin, B. E. Ali, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7719.

En 2002 el grupo de Marek publicó un procedimiento que permite la transformación de sulfonas α,β -insaturadas en complejos de vinil zirconio. Estos compuestos se pueden transformar, por tratamiento con electrófilos, en olefinas terminales o en yoduros de vinilo (esquema 1.13).



Condiciones de reacción: 1. [Zr] (1.5 eq.), Binap (3 mol%), THF, -78 °C, 1h. 2. H₃O⁺, MeOD ó I₂

Esquema 1.13

1.3. Alil sulfonas en reacciones mediadas por metales de transición

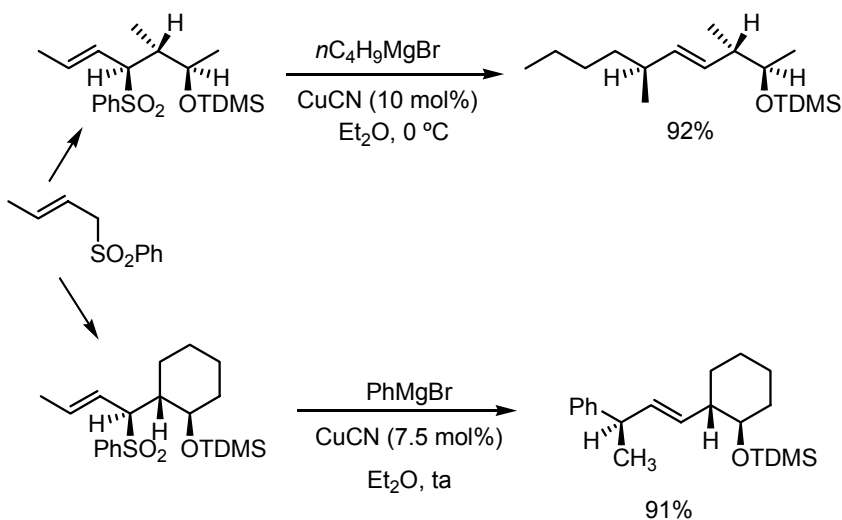
Las alil sulfonas, también llamadas 2-alquenal sulfonas o sulfonas β,γ -insaturadas, también constituyen intermedios de gran interés en síntesis orgánica aunque han sido mucho menos estudiadas que las análogas α,β -insaturadas. Su potencial sintético deriva tanto de la habilidad del grupo sulfonilo para actuar como estabilizador de carbaniones como para comportarse como nucleófilo.³² No obstante, todavía es bastante reducido el número de contribuciones que implican la utilización de alil sulfonas en reacciones

32 Para revisiones generales, véase: (a) J.-F. Biellman, J.-B. Ducep, *Org. React.* **1982**, 27, 1. (b) S. Oae, Y. Uchida en *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling, Eds.; Wiley: New York, 1988; p 583. (c) K. Ogura en *Comprehensive Organic Synthesis*; S. L. Schreiber, Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 1, p 505. (d) A. Krief en *Comprehensive Organic Synthesis*; G. Pattenden, Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 3, p 85. (e) Y. Yamamoto en *Comprehensive Organic Synthesis*; C. H. Heathcock, Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 3, p 55. (f) M. Braun en *Stereoselective Synthesis (Houben-Weyl)*; G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, Eds.; Thieme: Stuttgart, 1995; Vol. E21b, p 1713. (g) S. Pyne en *Stereoselective Synthesis (Houben-Weyl)*; G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, Eds.; Thieme: Stuttgart, 1995; Vol. E21b, p 2068. Véase también ref 9: N. S. Simpkins, *Sulphones in Organic Synthesis*, Pergamon: Oxford, 1993.

catalizadas por metales de transición. Los ejemplos más relevantes se describen a continuación.

• Sustitución alílica

Aunque de manera no sistemática, existen algunos ejemplos de sustitución alílica en alil sulfonas tanto con nucleófilos duros (reactivos organometálicos) como con nucleófilos blandos (malonatos). La reacción con reactivos de Grignard catalizada por cobre fue descrita inicialmente por el grupo de Julia³³ y posteriormente por el grupo de Trost, que la aplicó a la síntesis de fragmentos acíclicos con elevado control estereoquímico (esquema 1.14).³⁴

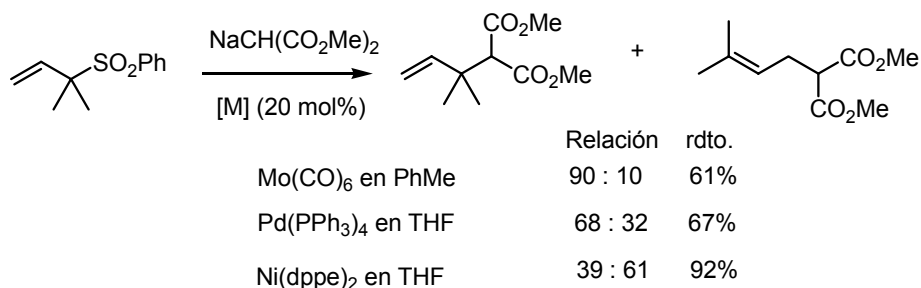


Esquema 1.14

33 (a) M. Julia, A. Righini, J. N. Verpeaux, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 26, 2393. (b) M. Julia, A. Righini, J. N. Verpeaux, *Tetrahedron* **1983**, 39, 3283.

34 B. M. Trost, C. A. Merlic, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5216.

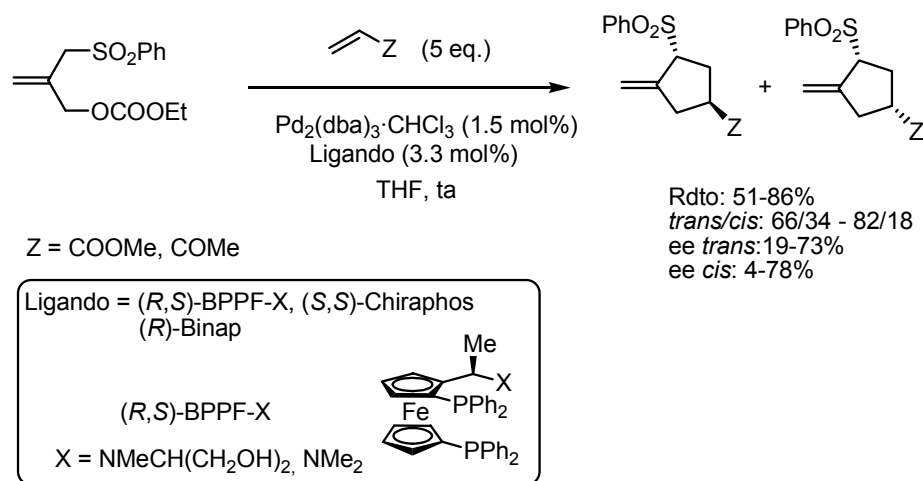
El grupo de Trost también ha estudiado la sustitución alílica sobre alil sulfonas con nucleófilos estabilizados de tipo malonato. Según se muestra a continuación metales como Pd,^{35a} Mo^{35b} y Ni^{35b} catalizan esta transformación (esquema 1.15).



Esquema 1.15

• Reacciones de cicloadición

Las cicloadiciones [3+2] de equivalentes sintéticos de trimetilenmetano catalizadas por metales de transición constituyen una manera muy directa para acceder a ciclopentanos sustituidos. El único ejemplo catalítico asimétrico de cicloadición de sulfonil trimetilenmetanos fue descrito por Hayashi en el año 1989 con excesos enantioméricos variables (4-78% ee) (esquema 1.16).

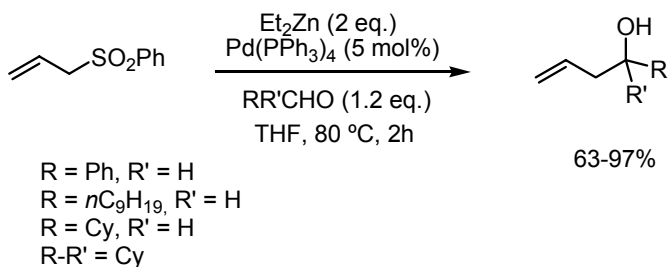


Esquema 1.16

35 (a) B. M. Trost, N. R. Schmuff, M. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5279. (b) B. M. Trost, C. A. Merlic, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1127.

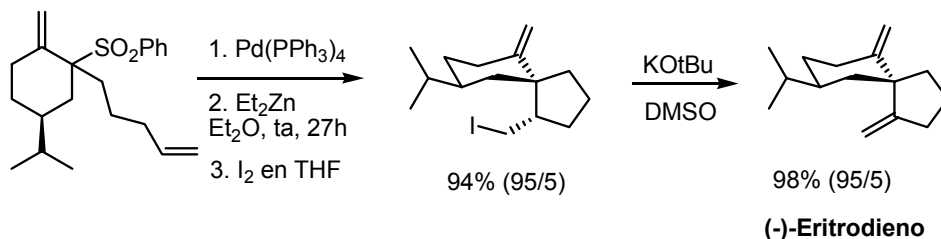
• Precursores de especies de alil zinc

Como ya se ha comentado, las sulfonas alílicas en presencia de catalizadores de Pd generan complejos intermedios de tipo π -alilpaladio.^{35a} Estos complejos pueden transmetalarse con reactivos organozincicos para originar especies de alil zinc capaces de reaccionar *in situ* con compuestos carbonílicos para generar alcoholes homoalílicos (esquema 1.17).³⁶



Esquema 1.17

En el año 2005 Cohen y col. aplicaron esta metodología de generación *in situ* de especies de alil zinc a la síntesis del (-)-eritrodieno. En este trabajo se demuestra que las alil sulfonas son superiores a los acetatos alílicos como sustratos en la etapa clave de la síntesis, consistente en una ciclación Zn-énica (esquema 1.18).³⁷



Esquema 1.18

35 (a) B. M. Trost, N. R. Schmuff, M. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5279.

36 J. Clayden, M. Julia, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1905.

37 K. Deng, J. Chalker, A. Yang, T. Cohen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3637.

1.4. Antecedentes de nuestro grupo investigador

Como parte de un amplio proyecto de nuestro grupo investigador sobre la reactividad y aplicaciones sintéticas de vinil sulfóxidos y vinil sulfonas en reacciones mediadas por metales de transición,³⁸ en los últimos años se han investigado diversos procesos novedosos, entre ellos las reacciones de Pauson-Khand mediadas por cobalto y las reacciones de sustitución alílica y reacción de Heck de vinil sulfonas catalizadas por paladio.

Por ejemplo, cuando se sometieron distintos 1-sulfonyl-1,6-eninos a condiciones de Pauson-Khand se observó que, a pesar del carácter pobre en electrones del componente olefínico, se obtenían los correspondientes aductos bicíclicos, no detectándose la formación de productos con estructura de 1,3-dieno.^{38e,f} Además, en contra de la práctica totalidad de precedentes de reacción de Pauson-Khand de 1,6-eninos sustituidos en posición alílica, en todos los casos se obtuvo mayoritariamente el aducto *endo* (esquema 1.19).

38 Utilización del grupo sulfinilo como auxiliar quiral en reacciones de Pauson-Khand: (a) J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411. (b) J. C. Carretero, J. Adrio, *Synthesis* **2001**, 1888. (c) M. Rodríguez Rivero, J. C. de la Rosa, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992. (d) M. Rodríguez Rivero, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5443.

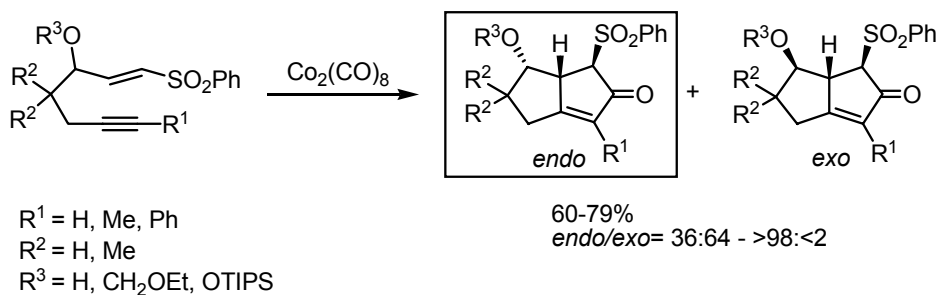
Vinil sulfonas funcionalizadas en reacciones de Pauson-Khand intramoleculares: (e) J. Adrio, M. Rodríguez Rivero, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2906. (f) J. Adrio, M. Rodríguez Rivero, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2435.

γ -Hidroxi vinil sulfonas funcionalizadas y derivados en reacciones de sustitución alílica catalizadas por Pd: (g) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. Garrido, V. Magro, C. Pedregal, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5682. (h) J. L. Garrido, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9406.

Utilización del grupo sulfinilo como auxiliar quiral en reacciones de Heck: (i) N. Díaz Buezo, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129. (j) J. Priego, J. C. Carretero, *Synlett* **1999**, 1603. (k) M. M. Segorbe, J. Adrio, J. C. Carretero, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1983. (l) N. Díaz Buezo, O. García Mancheño, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1451. (m) J. C. de la Rosa, N. Díaz Buezo, J. C. Carretero, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4107. (n) N. Díaz Buezo, J. C. de la Rosa, J. Priego, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3890.

Reacción de Heck de vinil sulfonas: (o) P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1291. (p) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1511. (q) I. Alonso, M. Alcami, P. Mauleon, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4576.

Adición conjugada de ácidos borónicos a vinil sulfonas: (r) P. Mauleon, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195. (s) P. Mauleon, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961.

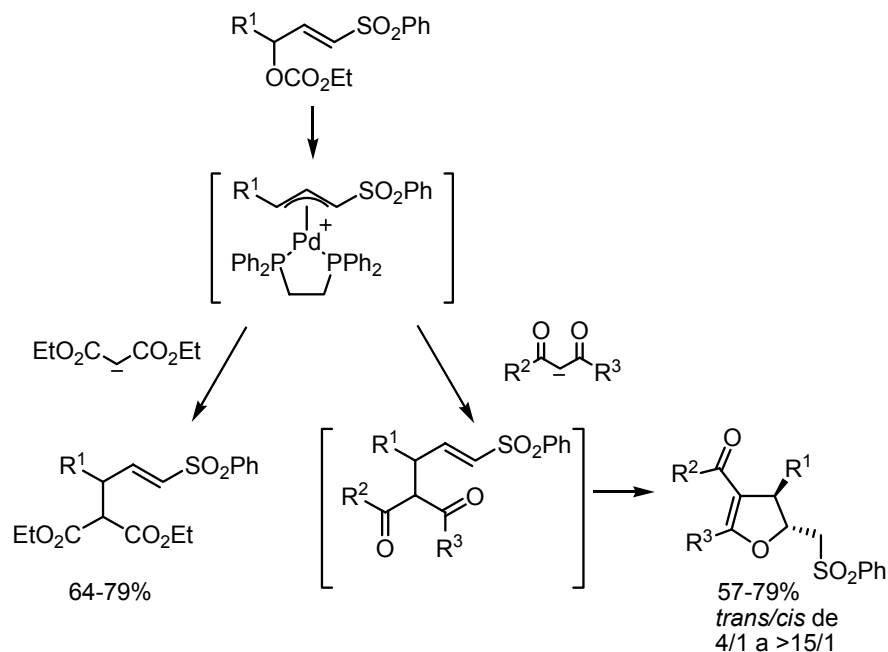


Condiciones de reacción: $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.2 eq.), CH_2Cl_2 , ta, 3h.

Esquema 1.19

También se estudió la sustitución alílica catalizada por Pd de derivados de γ -hidroxi sulfonas α,β -insaturadas con nucleófilos carbonados como malonatos, β -cetoésteres, 1,3-dicetonas o α -sulfonil cetonas.^{38g,h} En las condiciones descritas, la sustitución nucleófila tiene lugar de forma limpia y con total control de la regioquímica. Además, en el caso de β -ceto ésteres, 1,3-dicetonas y α -sulfonil cetonas se observó que el producto de sustitución alílica evolucionaba a través de una adición conjugada intramolecular a la sulfona α,β -insaturada, dando lugar a dihidrofuranos de configuración *trans* con rendimientos de moderados a buenos y de forma completamente estereoselectiva (esquema 1.20).

38 (g) I. Alonso, J. C. Carretero, J. L. Garrido, V. Magro, C. Pedregal, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5682. (h) J. L. Garrido, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9406.

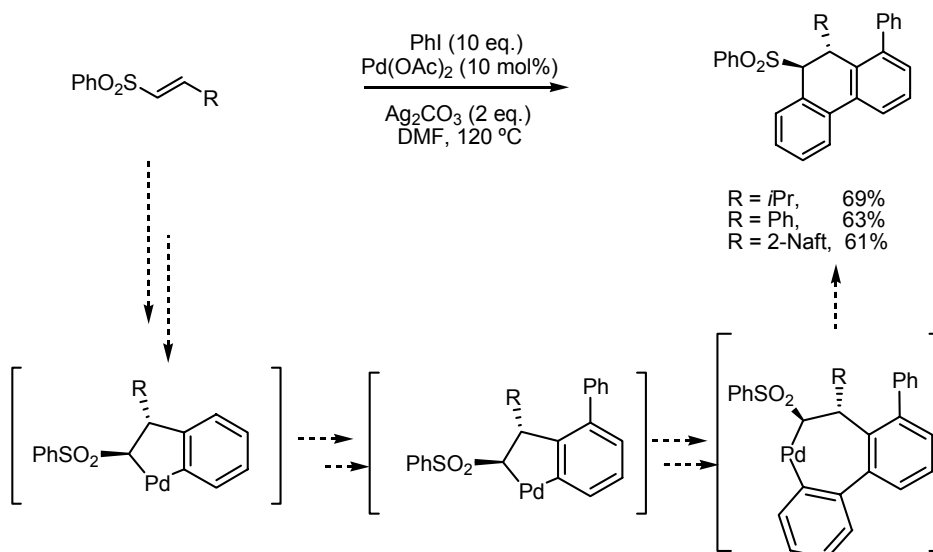


Condiciones de reacción: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol %), dppe (20 mol %),
tamiz molecular, tolueno-THF, 100 °C.

Esquema 1.20

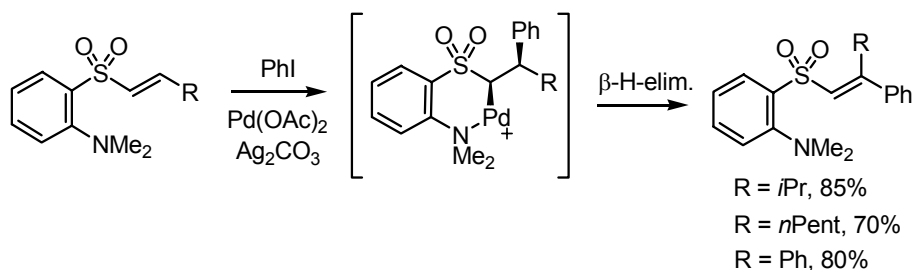
Nuestro grupo también ha descrito que, a diferencia de otro tipo de alquenos acíclicos 1,2-disustituídos, las fenil sulfonas α,β -insaturadas presentan un comportamiento anómalo en condiciones de arilación de Heck.^{38o-q} En presencia de Ag_2CO_3 como base, su reacción con yodobenceno catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, en DMF a 120 °C, transcurre mayoritariamente a través de un proceso en cascada en el que participan cuatro componentes (tres moléculas de yodobenceno y una molécula de vinil sulfona), proporcionando sulfonil dihidrofenantrenos en lugar de los productos de Heck esperados. Esta reacción tan peculiar implica sucesivas activaciones C-H en posiciones aromáticas, transcurriendo previsiblemente el mecanismo a través de los paladacilos clave indicados en el esquema 1.21.

38 (o) P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1291. (p) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1511. (q) I. Alonso, M. Alcami, P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4576.



Esquema 1.21

Por el contrario, bajo las mismas condiciones experimentales, las 2-(*N,N*-dimetilamino)fenil sulfonas α,β -insaturadas recuperan la reactividad normal de tipo Heck, obteniéndose las vinil sulfonas trisustituídas con buenos rendimientos y un total control de la estereoselectividad (esquema 1.22).^{38o-q} Este comportamiento diferencial se ha justificado en base a la coordinación inicial del átomo de paladio al grupo dimetilamino, lo que disminuiría su carácter electrofílico, recuperándose en consecuencia la reactividad esperada para un proceso Heck.

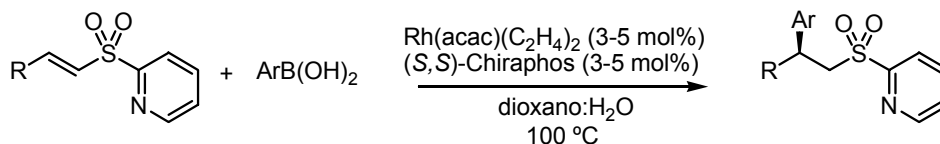


Esquema 1.22

38 (o) P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1291. (p) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1511. (q) I. Alonso, M. Alcamí, P. Mauleon, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4576.

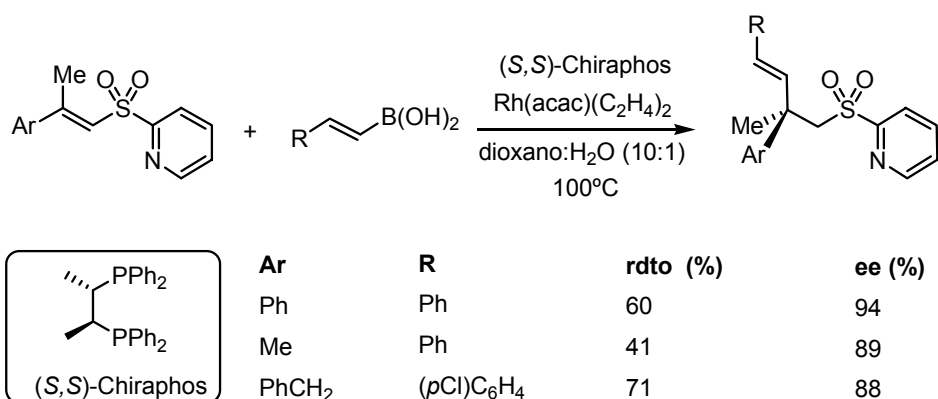
Muy recientemente nuestro grupo ha descrito los primeros ejemplos de adición conjugada asimétrica catalítica a vinil sulfonas.^{38r,s} Este método se basa en la adición de ácidos aril y alquénil borónicos a vinil sulfonas catalizado por el sistema Rh/Chiraphos (esquema 1.23). Los dos puntos clave en el éxito de esta reacción son los siguientes:

- Necesidad de un grupo coordinante en la sulfona para que la reacción tenga lugar. En particular, las 2-piridil vinil sulfonas fueron con gran diferencia los sustratos más reactivos, mientras que las típicas fenil vinil sulfonas se recuperaron inalteradas, incluso en condiciones muy enérgicas de reacción.
- Entre una veintena de ligandos quirales ensayados, el ligando comercial Chiraphos proporcionó los mejores niveles de enantioselectividad para un rango muy amplio de vinil sulfonas, tanto di- como trisustituidas (en general rango 80->99% ee).



R	Ar	rdto (%)	ee (%)
Me	Ph	97	81
nPent	(pF)C ₆ H ₄	94	87
β-Naft	(pMeO)C ₆ H ₄	84	85

38 (r) P. Mauleon, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195. (s) P. Mauleon, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961.



Esquema 1.23

Este conjunto de resultados indican claramente que existe un gran campo para el desarrollo de métodos catalíticos asimétricos con vinil y alil sulfonas y que muchos problemas de insuficiente reactividad en las reacciones catalizadas por metales de transición podrían resolverse mediante el empleo de sulfonas portadoras de un adecuado grupo coordinante.

1.5. Planteamiento inicial de la Tesis Doctoral

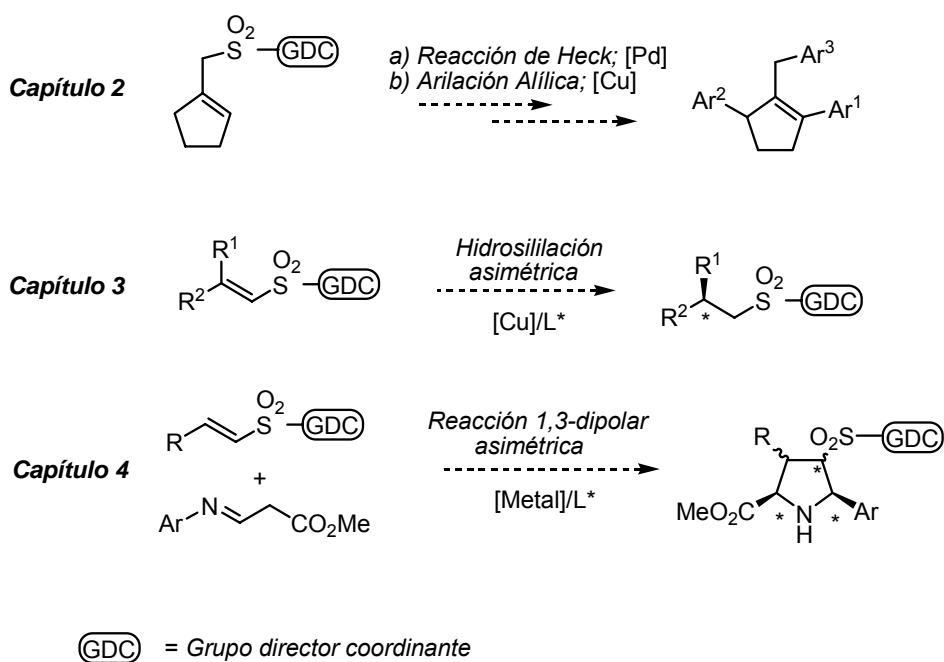
Con los precedentes inmediatos del grupo expuestos en el apartado anterior, el planteamiento general de esta Tesis Doctoral consiste en la exploración y desarrollo de nuevos métodos sintéticos de alquenil sulfonas catalizados por metales de transición.

Buscando el mayor grado de innovación e interés sintético posible, estos métodos habrían de orientarse en dos direcciones complementarias:

- a) Desarrollo de reacciones novedosas para las que no existen precedentes con alquenil sulfonas, con especial énfasis en procesos de catálisis asimétrica.
- b) Utilización final de la versatilidad sintética del grupo sulfonilo en la preparación de compuestos de interés, difícilmente asequibles por otras vías.

Concretamente, en esta Tesis Doctoral se han abordado tres tipos de procesos novedosos:

- a) La poliarilación de alil sulfonas cíclicas mediante secuencias reacción de Heck/sustitución alílica, para proporcionar compuestos con tres nuevos enlaces C-C y gran congestión estérica (capítulo 2).
- b) La reacción de hidrosililación asimétrica de vinil sulfonas trisustituidas catalizada por cobre, para proporcionar enantioselectivamente sulfonas con un carbono estereogénico en posición β (capítulo 3).
- c) Reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica de vinil sulfonas con iluros de azometino, para proporcionar enantioselectivamente pirrolidinas sustituidas (capítulo 4).



Esquema 1.24

Dado el carácter independiente de estos tres objetivos, cada uno de ellos se desarrollará con detalle en los próximos capítulos (capítulos 2 a 4), incluyendo para cada uno una introducción general que sitúe cada proyecto en su contexto actual.

CAPÍTULO 2

REACCIÓN DE HECK Y MULTIARILACIÓN DE ALIL SULFONAS

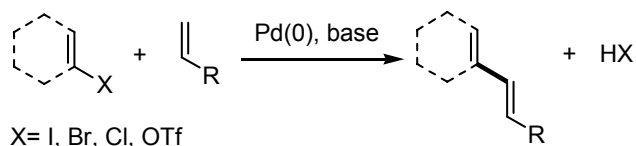
2.1. Aspectos generales de la reacción de Heck

Las reacciones mediadas por metales de transición constituyen una de las áreas de mayor interés dentro de la síntesis orgánica contemporánea.³⁹ A pesar de que hoy en día son muchos los metales de transición que se utilizan con regularidad, los catalizadores de Pd continúan ocupando un lugar privilegiado.⁴⁰

En particular, la reacción de Heck,⁴¹ proceso descubierto independientemente por Mizoroki^{41a} y Heck^{41b}, consistente en el acoplamiento de haluros de arilo y de alqueno con olefinas catalizado por Pd, se ha convertido en las últimas dos décadas en uno de los métodos más versátiles de formación de enlaces carbono-carbono.⁴² Se han desarrollado multitud de variantes y condiciones de reacción, extendiéndose con gran éxito la aplicabilidad del proceso al campo de la síntesis asimétrica⁴³ o a la síntesis total de productos naturales complejos,⁴⁴ lo que demuestra el extraordinario poder de una reacción que se ha convertido en una de las herramientas más eficaces de la química orgánica moderna.

-
- 39 Monografías recientes sobre el empleo de metales de transición en síntesis orgánica: (a) *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Eds.; Elsevier: New York, 1995. (b) *Transition Metals for Organic Synthesis – Building Blocks and Fine Chemicals*; M. Beller, C. Bolm, Eds.; 2ª Edición; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (c) *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; A. de Meijere, F. Diederich, Eds.; 2ª Edición; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- 40 (a) J. Tsuji en *Palladium Reagents and Catalysts - Innovations in Organic Synthesis*; Wiley, Chichester, 1995. (b) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E.-i. Negishi, A. de Meijere, Eds.; Wiley, New York, 2002.
- 41 (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) R. F. Heck, J. P. Nolley *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320.
- 42 Revisiones bibliográficas sobre la reacción de Heck: (a) R. F. Heck en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; vol. 4. (b) R. F. Heck, *Org. React. (N. Y.)* **1982**, *27*, 345. (c) G. D. Daves, A. Hallberg *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1433. (d) A. de Meijere, F. E. Meyer *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *33*, 2379. (e) A. de Meijere, S. Bräse en *Transition Metal Catalyzed Reactions*; S. G. Davies, S.-I. Murahasi, Eds.; Blackwell Science: Oxford, 1999. (f) W. Cabri, I. Candiani *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2. (g) T. Jeffery en *Advances in Metal-Organic Chemistry*; L. S. Liebeskind, Ed.; Jai Press Inc.: Greenwich, CT, 1996; Vol. 5. (h) G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427. (i) A. de Meijere, S. Bräse en *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; F. Diederich, P. J. Stang, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998. (j) M. Shibasaki, C. D. J. Boden, A. Kojima *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371. (k) M. T. Reetz en *Transition Metal Catalyzed Reactions*; S. G. Davies, S.-I. Murahasi, Eds.; Blackwell Science: Oxford, 1999. (l) I. P. Beletskaya, A. Cheprakov *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (m) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314. (n) S. Bräse, A. de Meijere en *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E. Negishi, A. de Meijere, Eds.; John Wiley: Hoboken, N. J. 2002. (o) S. Bräse, A. de Meijere en *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; A. de Meijere, F. Diederich, Eds.; Wiley-VCH: New York, 2004.
- 43 (a) L. E. Overman, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423. (b) L. E. Overman, J. T. Link en *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; F. Diederich, P. J. Stang, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998. (c) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
- 44 K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.

En su versión más simple, la reacción de Heck consiste en el tratamiento de un haluro de vinilo o arilo con un alqueno en presencia de un catalizador de Pd(0) y una base, generándose un enlace C-C entre los carbonos sp^2 del haluro orgánico y del alqueno (esquema 2.1).

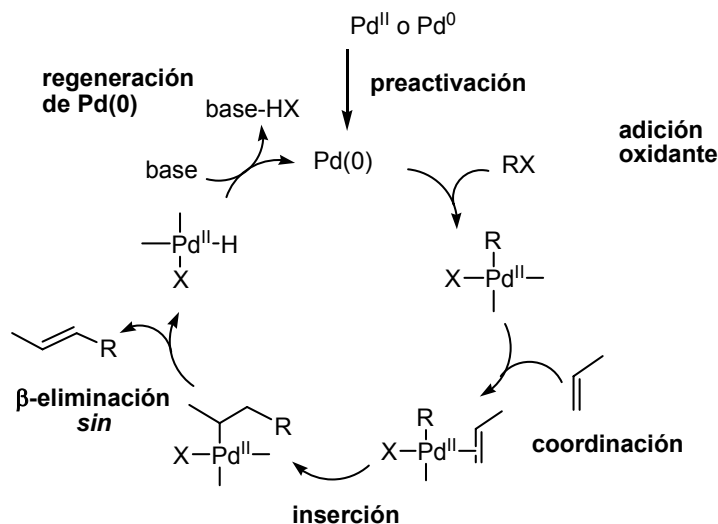


Esquema 2.1

2.1.1. Mecanismo de la reacción de Heck

Aunque el mecanismo de la reacción de Heck se encuentra lejos de estar completamente establecido, sobre todo en lo que se refiere a la influencia de ligandos y aditivos, sí existe una propuesta simplificada aceptada de modo general,⁴²ⁿ que implica las siguientes etapas: preactivación, adición oxidante, coordinación del alqueno-inserción, β -eliminación de hidrógeno y regeneración de Pd(0) (esquema 2.2).

42 (n) S. Bräse, A. de Meijere en *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; A. de Meijere, F. Diederich, Eds.; Wiley-VCH: New York, 2004.



Esquema 2.2

A continuación se comentan con algún detalle los aspectos más relevantes de estas etapas asociadas al ciclo catalítico.

(a) Preactivación

Dado que la fuente de Pd utilizada en la reacción de Heck es con frecuencia un precatalizador de Pd(II), el primer paso del ciclo catalítico debe por lo tanto suponer la reducción de especies de Pd(II) a especies catalíticas de Pd(0).

De esta forma, el complejo activo siempre se genera *in situ*, ya sea a partir de complejos de Pd(0), por ejemplo Pd(PPh₃)₄, o a partir de sales de Pd(II) como el PdCl₂ y, especialmente, el Pd(OAc)₂, empleadas de forma más habitual por su mayor estabilidad al aire. En los últimos años también se han desarrollado nuevos catalizadores de paladio, generalmente con estructuras de paladaciclo, que combinan una elevada actividad con una gran estabilidad térmica.⁴⁵

45 (a) M. Paz Muñoz, B. Martín-Matute, C. Fernández-Rivas, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 338. Paladaciclo I: (b) W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Ofèle, C. -P. Reisinger, T. Priermeir, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1844. (c) W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Ofèle, C. -P. Reisinger, T. Priermeir, M. Beller, H. Fischer, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1357. Paladaciclo II: (d) E. Díez-Barra, J. Guerra, V. Hornillos, S. Merino, J. Tejada, *Organometallics* **2003**, 22,

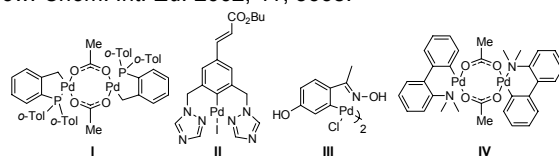
Es bien conocido que cuando se utilizan fosfinas como ligandos, estas promueven la reducción de Pd(II) a Pd(0).^{42m, 46} También se ha demostrado que, en ausencia de las mismas, otras especies tales como aminas⁴⁷ (utilizadas de forma habitual como bases en reacciones de Heck) o incluso el propio disolvente pueden participar en la reducción de Pd(II) a Pd(0).

(b) Adición oxidante

La adición oxidante se produce como un proceso concertado en el cuál la ruptura del enlace C-X está más o menos sincronizada con la formación de los enlaces Pd-C y Pd-X.

La naturaleza de los sustituyentes del sistema insaturado afecta relativamente poco a la velocidad del proceso, mientras que factores como la fuerza del enlace C-X o del enlace Pd-X son determinantes. De este modo, el orden de reactividad normal para la adición oxidante es $I > OTf > Br > Cl$.^{48,49} Generalmente, la presencia de ligandos donadores,⁵⁰ del tipo fosfinas monodentadas o bidentadas, se hace necesaria para acelerar el proceso de adición oxidante. La

4610. (e) I. G. Jung, S. U. Son, K. H. Park, K.-C. Chung, J. W. Lee, Y. K. Chung, *Organometallics* **2003**, 22, 4715. Paladaciclo III: (f) D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1823. (g) D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 172. Paladaciclo IV: (h) A. Schnyder, A. F. Indolese, M. Studer, H.-U. Blaser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3668.

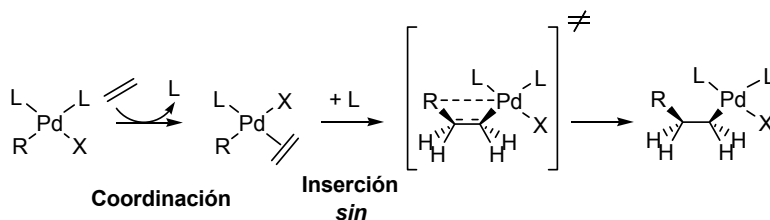


- 42 (m) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314.
- 46 (a) T. Hayashi, A. Kubo, F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 421. (b) J. M. Brown, K. K. Hii, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 33, 657. (c) C. Amatore, F. Pflüger, *Organometallics* **1990**, 9, 2276. (d) A. Jutand, A. Mosleh, *Organometallics* **1995**, 14, 1810. (e) P. Cianfriglia, V. Marducci, C. Sterzo, E. Viola, G. Bocelli, T. A. Kodenkandath, *Organometallics* **1996**, 15, 5220. (f) C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254.
- 47 R. Mc Cridle, G. Ferguson, G. Arsenault, A. J. Mc Alees, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 571 y referencias allí citadas.
- 48 A. Jutand, A. Mosleh, *Organometallics* **1995**, 14, 1810.
- 49 Revisión bibliográfica sobre reacciones de acoplamiento cruzado con cloruros de arilo: G. C. Fu, A. Littke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.
- 50 Reacción de Heck de bromuros de arilo en ausencia de fosfinas: (a) N. A. Bumagin, V. V. Bykov, L. I. Sukhomlinova, T. P. Tolstaya, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 486, 259. (b) N. A. Bumagin, P. G. More, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 371, 397. (c) M. T. Reetz, E. Westermann, R. Lohmer, G. Löhmer, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8449. (d) C. Güttler, S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 3107.

excepción a este comportamiento son los enlaces C-I, que son tan reactivos que no necesitan la presencia de ligandos.

(c) Coordinación-inserción

El siguiente paso del ciclo catalítico consiste en la coordinación de la olefina a la especie de Pd(II) recién formada y la posterior inserción estereoespecífica *sin* a través de un estado de transición cíclico de cuatro miembros que requiere que el enlace Pd-carbono y la olefina estén en el mismo plano⁵¹ (esquema 2.3).



Esquema 2.3

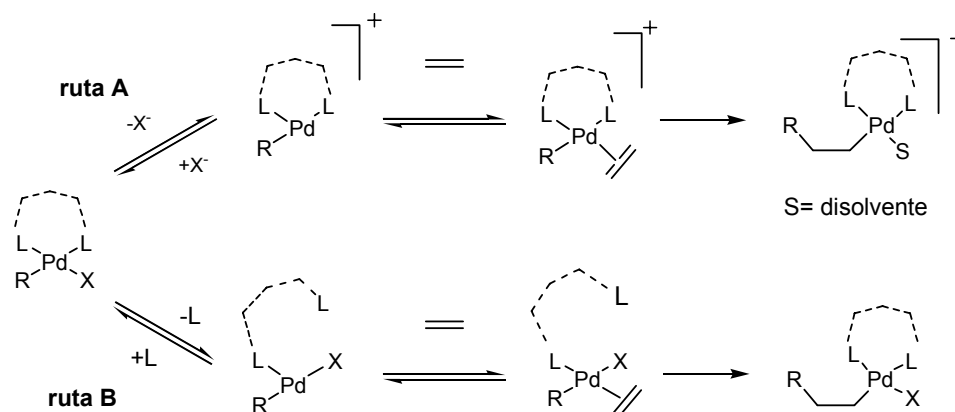
Para esta etapa se han postulado dos rutas mecanísticas distintas^{52,53} (esquema 2.4):

- la ruta **A** se conoce como ruta catiónica (o polar) e implica la coordinación de la olefina a una especie catiónica de Pd resultante de la disociación de un ligando aniónico (X^-).
- La ruta **B** se conoce como ruta neutra (o apolar) y supone la coordinación de la olefina tras la disociación de uno de los ligandos neutros (L), normalmente una fosfina.

51 D. L. Thorn, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2079.

52 F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1417.

53 W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5796.



Esquema 2.4

Teniendo en cuenta que para la coordinación de la olefina al complejo de Pd es necesaria la disociación de un enlace Pd-X o Pd-L, la fortaleza de éstos será determinante para que la reacción transcurra por una u otra ruta:

- cuando X es OTf el enlace Pd-X es muy lábil, originándose un intermedio cationico (ruta **A**).
- Por el contrario, si X es I, Br ó Cl la fortaleza del enlace Pd-X es superior a la del enlace Pd-L, y por tanto se disocia primero L, formándose así la especie neutra (ruta **B**).

Por otra parte, en el caso de los bromuros y yoduros orgánicos se ha formulado que la ruta mecanística preferente es la ruta cationica (ruta **A**) cuando la reacción se realiza en presencia de sales de plata (como Ag_2CO_3 , Ag_3PO_4 , $AgNO_3$ o $AgOTf$)⁵⁴ o de talio (como Tl_2CO_3 o $TlOTf$),⁵⁵ ya que los cationes de plata y talio secuestran de forma irreversible los aniones haluro.

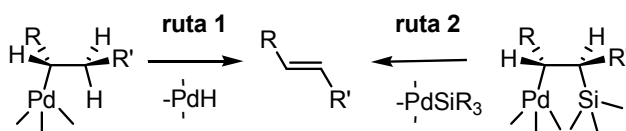
54 (a) R. C. Larock, W. H. Gong, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 407. (b) M. M. Abelman, T. Oh, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4130. (c) K. Karabelas, C. Westerlund, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3896. (d) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6641. (e) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1481.

55 (a) R. Grigg, V. Loganathan, V. Santhakumar, V. Shridharan, A. Teasdale, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 687. (b) C. Carfagna, A. Musco, G. Sallese, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 261. (c) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1753.

En cuanto al efecto de los ligandos en el curso mecanístico, por razones entrópicas los ligandos bidentados (dppe, dppf, dppp,...) tienden a favorecer más la ruta **A** que los ligandos monodentados (PPh_3 , $\text{P}(o\text{-Tol})_3$, AsPh_3 , ...).

(d) Regeneración del enlace C=C: β -eliminación de hidrógeno

La siguiente etapa consiste en la regeneración del enlace C=C mediante un proceso de β -eliminación a partir del intermedio de σ -alquil-Pd previamente formado. Generalmente esta etapa tiene lugar mediante un proceso de β -eliminación de hidrógeno, aunque también es conocida la β -eliminación de metales en la disposición adecuada (generalmente de silicio).⁵⁶ En ambos casos, la β -eliminación tiene lugar de manera *sin*-periplanar (esquema 2.5), liberándose como productos finales el alqueno sustituido y una especie de Pd(II) (Pd-H ó Pd-Si).

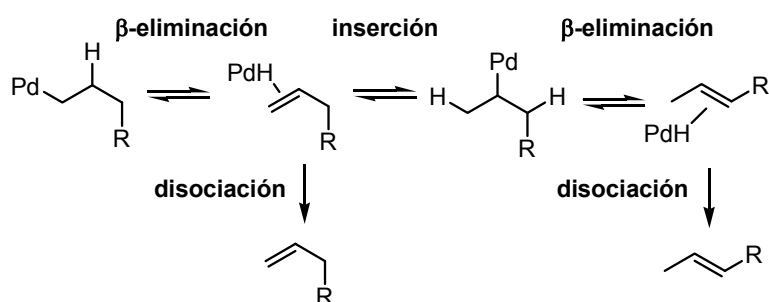


Esquema 2.5

(e) Regeneración del catalizador

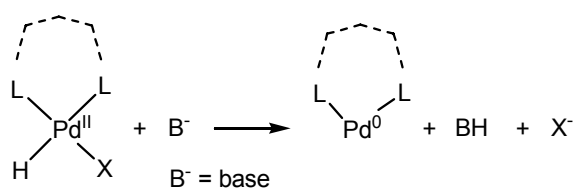
Finalmente, para que el proceso resulte catalítico es imprescindible la regeneración de la especie de Pd(0) a partir del hidruro de Pd formado en la β -eliminación de H. Además, si esta especie de Pd(0) no se genera rápidamente puede producirse una nueva adición al doble enlace por parte del hidruro de Pd, posibilitando así la isomerización de la olefina final mediante mecanismos de re-nscripción de la olefina en el enlace Pd-H seguida de hidruro de Pd y β -eliminación de hidrógeno (esquema 2.6).

56 L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1089.



Esquema 2.6

Dado el carácter ácido de los hidruros de Pd, la eliminación reductora de HX se ve muy facilitada en presencia de bases (esquema 2.7). La variedad de bases que se puede emplear en reacciones de Heck es amplísima, destacando entre ellas aminas terciarias⁵⁷, carboxilatos (NaOAc, KOAc,...) y sales de ácido carbónico (NaHCO₃, K₂CO₃,...).

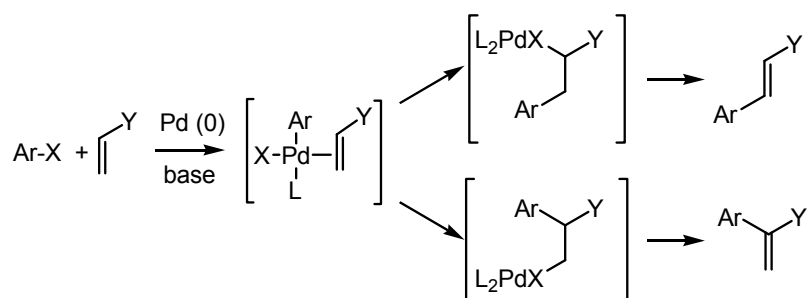


Esquema 2.7

2.1.2. Regioselectividad en la reacción de Heck

Según el mecanismo propuesto para la reacción de Heck, la regioselectividad del proceso se define en la etapa de inserción de la olefina en el enlace Pd-C, de manera que cuando la olefina está diferentemente sustituida se pueden obtener dos regioisómeros (esquema 2.8).

57 F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1485.



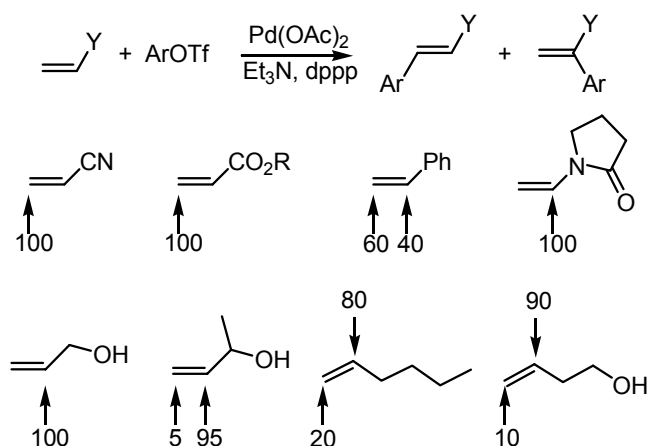
Esquema 2.8

Es bien conocido que la reacción de Heck es muy sensible a los efectos estéricos de los sustituyentes. No obstante, en determinadas situaciones los efectos electrónicos pueden ser también muy importantes, e incluso dominantes. En general, se admite que cuando la reacción transcurre por la denominada ruta neutra (ruta **B**, esquema 2.5) imperan los efectos estéricos, produciéndose mayoritariamente la inserción del arilo en la posición menos sustituida de la olefina,⁵⁸ posición β , lo que conduce a la olefina 1,2-disustituida.

Por el contrario, cuando el mecanismo transcurre a través de la ruta catiónica (ruta **A**, esquema 2.5) pueden llegar a dominar los efectos electrónicos sobre los estéricos, favoreciéndose la inserción del resto arilo en el carbono con mayor deficiencia electrónica. En el caso de las olefinas pobres en electrones este efecto opera en el mismo sentido que el efecto estérico (inserción del arilo en posición β), mientras que con olefinas ricas en electrones los efectos estéricos y electrónicos actúan en sentido contrario, pudiendo llegar a ser mayoritaria la formación de la olefina 1,1-disustituida. Esta inversión de la regioselectividad entre alquenos pobres y ricos en electrones puede apreciarse en los ejemplos recogidos en el esquema 2.9, correspondientes a la arilación de alquenos en condiciones típicas de la ruta catiónica: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, ArOTf , Et_3N , dppp .⁵⁹

58 M. Ludwig, S. Strömberg, M. Svensson, B. Akermark, *Organometallics* **1999**, 18, 970.

59 (a) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3654. (b) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3558. (c) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *Synlett* **1992**, 871. (d) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7421. (e) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco, *J. Org. Chem.* **1992**, 75, 1481. (f) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1753.



Esquema 2.9

2.1.3. Reacción de Heck dirigida por coordinación

La elevada sensibilidad de la reacción de Heck a los efectos estéricos entre los sustituyentes constituye una de las principales limitaciones del proceso. Por tanto, aquellas transformaciones que impliquen estados de transición muy congestionados representan actualmente un auténtico desafío, especialmente en su versión intermolecular. Así, la gran mayoría de reacciones de Heck descritas en la bibliografía conducentes a la formación de olefinas tetrasustituidas o generación de centros cuaternarios⁶⁰ se refieren a procesos intramoleculares,⁶¹ mucho más favorables que los intermoleculares por razones entrópicas. Por ejemplo, los grupos de Overman⁶² y Shibasaki⁶³ han sido

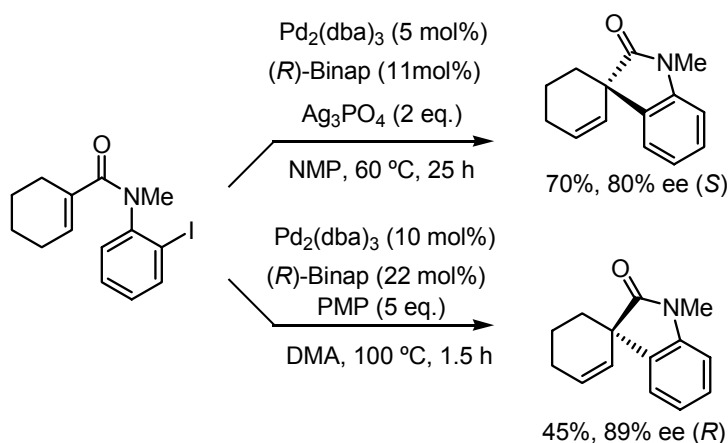
60 Para una revisión sobre generación estereocontrolada de centros cuaternarios, véase: E. J. Corey, A. Guzmán-Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388.

61 Revisiones bibliográficas sobre carbociclaciones: (a) E. Negishi, C. Copéret, S. Y. Liou, Z. Y. Liu, S. Ma, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 365. (b) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Y. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 635.

62 (a) L. E. Overman, D. J. Poon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 518. (b) A. Ashimori, B. Bachand, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6477. (c) A. Ashimori, B. Bachand, M. A. Calter, S. P. Govek, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6488. (d) T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6500. (e) S. P. Govek, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9468.

63 (a) T. Takemoto, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8477. (b) A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4876. (c) T. Mizutani, S. Honzawa, S.-y. Tosaki, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4680.

pioneros en el desarrollo de variantes asimétricas de la reacción de Heck intramolecular sobre olefinas trisustituidas, con formación de un centro cuaternario. El siguiente esquema del grupo de Overman muestra cómo variando las condiciones de reacción se puede conseguir invertir la configuración del centro cuaternario accediendo a los 2 enantiómeros. Así, cuando la reacción transcurre en presencia de sales de plata se obtiene el enantiómero *S* mientras que el empleo de aminas conduce al enantiómero *R*.^{62b}

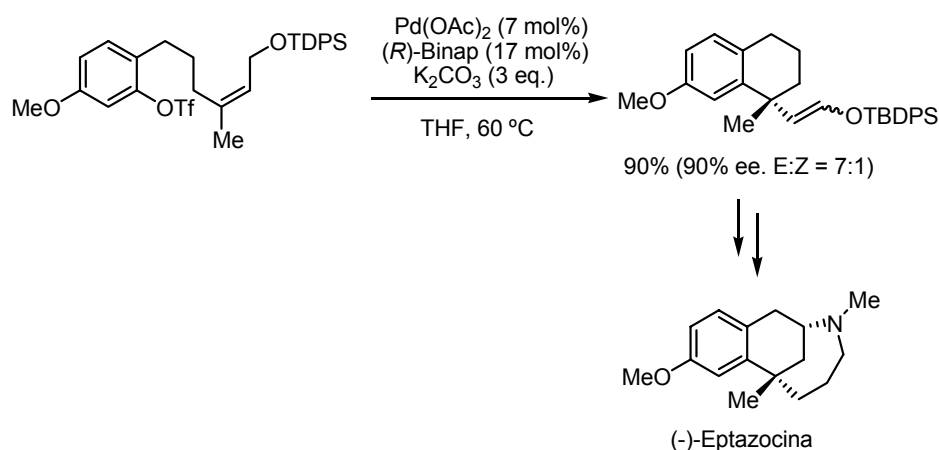


Esquema 2.10

En el esquema 2.11 se refleja la creación de un centro cuaternario mediante reacción de Heck durante la síntesis de Eptazocina desarrollada por Shibasaki.^{63a}

62 (b) A. Ashimori, B. Bachand, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6477.

63 (a) T. Takemoto, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8477.



Esquema 2.11

Por el contrario, existen muy pocos precedentes de reacción de Heck intermolecular de olefinas tri y tetrasustituídas. Hasta ahora, la mejor solución aportada consiste en la utilización de olefinas portadoras de un grupo auxiliar coordinante, generalmente nitrogenado, que por quelación previa con el átomo de paladio convierte el proceso intermolecular en uno de naturaleza pseudo-intramolecular, lo que implica una gran mejora en el balance entrópico del proceso.⁶⁴

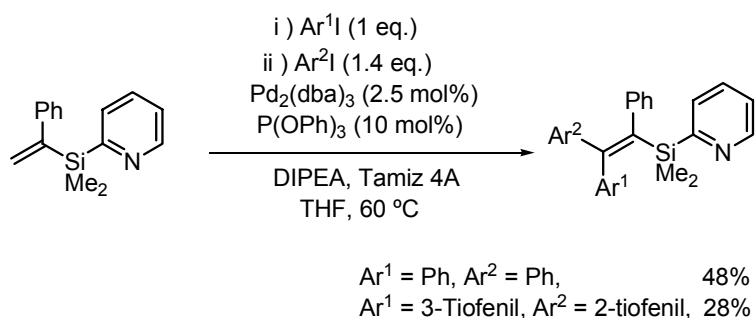
Entre los ejemplos más emblemáticos de esta aproximación cabe destacar las aproximaciones desarrolladas por los grupos de Yoshida⁶⁵ y Hallberg.⁶⁶ En el primer caso, la utilización de 2-piridilsilil alquenos permite la reacción de

64 Para ejemplos de grupos auxiliares coordinantes en otras reacciones, véase: (a) A. D. Westwell, J. M. Williams, *Tetrahedron* **1997**, 53, 13063. (b) B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1519.

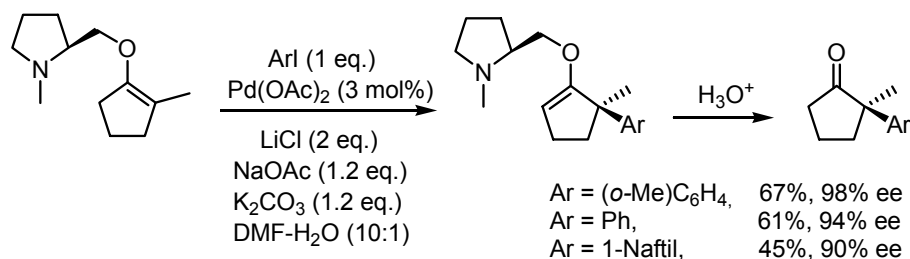
65 (a) K. Itami, K. Mitsudo, T. Kamei, T. Koike, T. Nokami, J. -i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12013. (b) K. Itami, T. Nokami, J. -i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5600. (c) K. Itami, T. Kamei, J. -i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8773. (d) K. Itami, T. Nokami, Y. Ishimura, K. Mitsudo, T. Kamei, J. -i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11577. (e) K. Itami, M. Mineno, T. Kamei, J. -i. Yoshida, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3635.

66 (a) P. Nilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8217. (b) K. S. A. Vallin, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4340. (c) P. Nilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3430.

poliarilación estereoselectiva con yodoarenos hasta obtener olefinas tetrasustituidas (esquema 2.12). En la elegante aproximación desarrollada por Hallberg el empleo de un fragmento pirrolidínico con un centro quiral en la estructura de un éter vinílico tetrasustituido permite la reacción de arilación de Heck con formación de un centro cuaternario (esquema 2.13). La reacción es altamente enantioselectiva (90-98%) admitiendo el empleo de bromoarenos y yodoarenos.



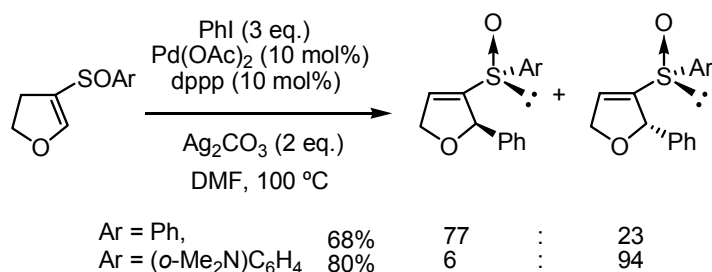
Esquema 2.12



Esquema 2.13

Nuestro grupo investigador ha sido pionero en combinar las estrategias del uso de un auxiliar quiral como controlador estereoquímico y del empleo de un grupo coordinante capaz de preasociarse al reactivo organometálico. Así, hemos demostrado que el grupo *orto*-dimetilaminofenilsulfinilo puede ser usado eficientemente como auxiliar quiral en reacciones de Heck entre dihidrofuranos y

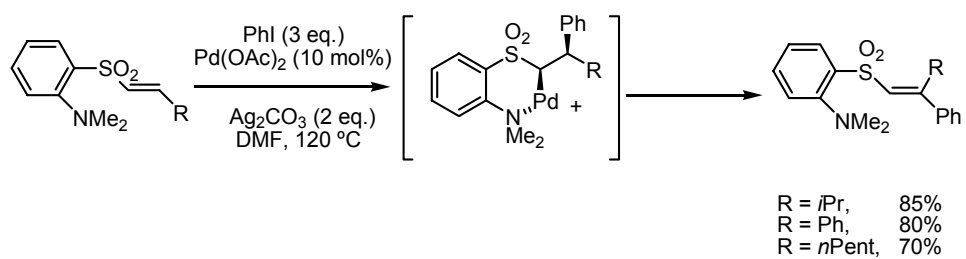
distintos yodoarenos.^{38i,l,n} Como muestra el esquema 2.14, la presencia del grupo *orto*-dimetilaminofenilo unido al azufre invierte la estereoselectividad y aumenta el exceso diastereomérico probablemente debido a la coordinación del Pd al grupo dimetilamino, mientras que con sulfóxidos típicamente sustituidos, como fenil o toлил sulfóxidos, el control estérico de la reacción transcurre con moderada estereoselectividad.



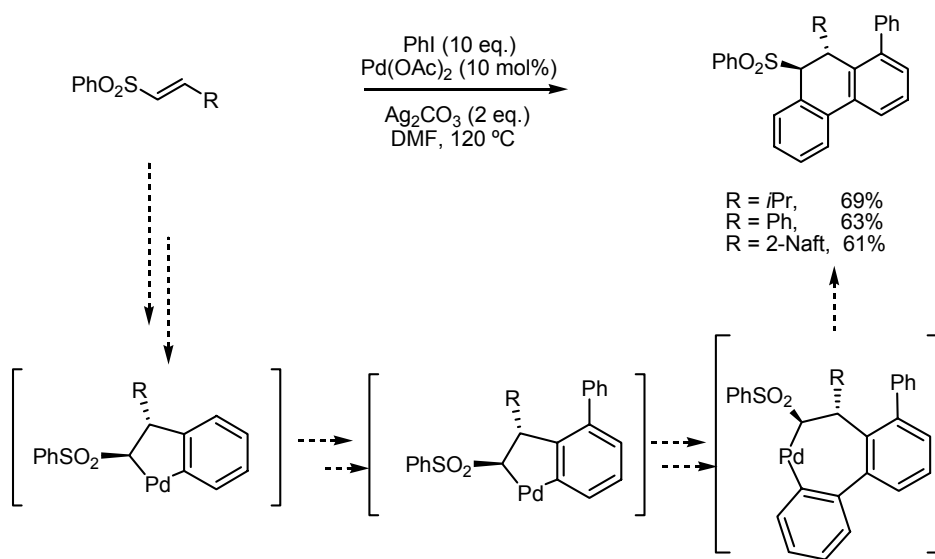
Esquema 2.14

Nuestro grupo también ha utilizado una estrategia muy similar para la preparación estereoselectiva de vinil sulfonas trisustituidas. Así, las sulfonas α,β -insaturadas con un grupo coordinante *orto*-(*N,N*-dimetilamino)fenilo reaccionan con yoduros de arilo para conducir con buenos rendimientos y completa estereoselectividad a los productos de reacción de Heck (esquema 2.15). Por el contrario, las fenil vinil sulfonas evolucionan en idénticas condiciones de reacción a través de un proceso de poliarilación en cascada, en lugar de una reacción Heck, proporcionando sulfonil dihidrofenantrenos. Esta reacción en cascada transcurre mediante procesos de activación C-H, presuntamente a través de intermedios de tipo paladaciclo (esquema 2.16).^{38o,p}

- 38 (i) N. Díaz Buezo, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129; (l) N. Díaz Buezo, O. García Mancheño, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1451; (n) N. Díaz Buezo, J. C. de la Rosa, J. Priego, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3890. (o) P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1291. (p) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1511.



Esquema 2.15



Esquema 2.16

2.2. Sustitución alílica catalizada por Cu

2.2.1. Introducción a los procesos de sustitución alílica

Las reacciones de formación de enlaces C-C entre complejos (η^3 -alil)paladio y nucleófilos blandos (malonato y enaminas) fueron descubiertas en 1965 por Tsuji.⁶⁷ Actualmente, la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd es un proceso de gran utilidad que ocupa un lugar destacado dentro de las transformaciones organometálicas.

En la reactividad y selectividad de esta reacción juegan un papel fundamental tanto el metal como el ligando utilizado. Complejos de diversos metales de transición, especialmente de paladio, níquel, rutenio, rodio, iridio, molibdeno y wolframio han sido utilizados como catalizadores en dichas sustituciones alílicas,⁶⁸ aunque sin duda alguna, son las reacciones catalizadas por Pd las más ampliamente estudiadas,⁶⁹ experimentando en los últimos años un desarrollo espectacular hasta alcanzar un elevado grado de aplicabilidad sintética.⁷⁰

Sin embargo, el hecho de que sólo nucleófilos estabilizados puedan utilizarse de forma eficaz enturbia la aplicabilidad general de esta reacción. Otro aspecto destacable es la pobre regioselectividad observada en algunos casos de sustituciones alílicas catalizadas por Pd sobre sustratos no simétricos. Debido al mecanismo de esta transformación es posible introducir el nucleófilo en dos posiciones del sustrato alílico: el desplazamiento directo conduce a una sustitución en α (tipo S_N2) mientras que el camino alternativo conduce a una sustitución en γ (tipo S_N2'). Cuando el sustrato se encuentra diferentemente

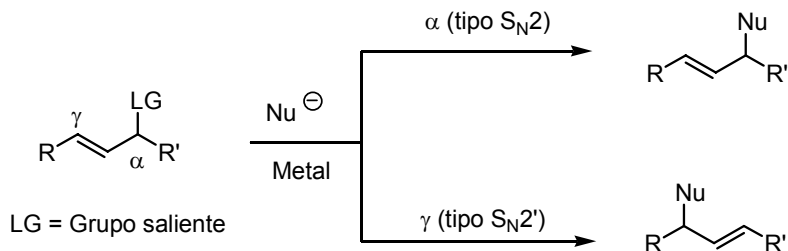
67 J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.

68 *Wolframio*: G. C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34,462. *Molibdeno*: O. Belda, C. Moberg, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 159. *Iridio*: A. Leitner, C. Shu, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1093. *Rodio*: T. Hayashi, A. Okada, T. Suzuka, M. Kawatsura, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1713. *Rutenio*: M. D. Mbaye, B. Demerseman, J.-L. Renaud, L. C. Toupet, C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5066.

69 Revisiones bibliográficas: (a) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921. (b) G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 257.

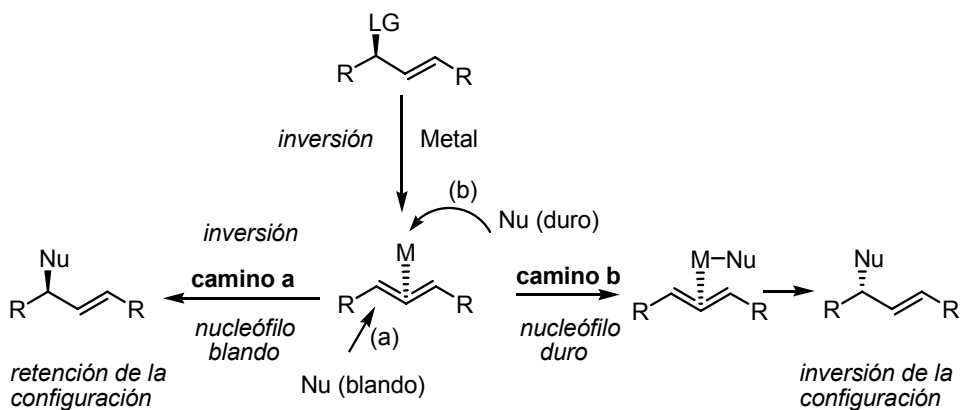
70 Para una revisión reciente sobre aplicaciones sintéticas de la reacción de sustitución alílica asimétrica catalizada por Pd, véase: (a) T. Graening, H. G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2580. Véase también: (b) M. Mori, M. Nakanishi, D. Kajishime, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 980. (c) B. M. Trost, O. R. Thiel, H. C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13155.

sustituido en las posiciones α y γ , ambos caminos conducen a productos distintos, regioisómeros entre sí (esquema 2.17).



Esquema 2.17

En general, se proponen mecanismos distintos para la sustitución con nucleófilos duros (reactivos organometálicos) y blandos (malonatos, aminas, tioéteres...) sobre el complejo π -alilmetal intermedio. En la reacción catalizada por Pd el nucleófilo blando reacciona directamente con uno de los carbonos del sistema π -alilo (**camino a**), mientras que con los nucleófilos duros tiene lugar una interacción directa con el metal seguido de una etapa de eliminación reductora (**camino b**) (esquema 2.18). Esta diferencia mecanística tiene una especial trascendencia en el transcurso estereoquímico del proceso, ya que mientras que la reacción de derivados alílicos con nucleófilos blandos transcurre con completa retención de la configuración (dos inversiones consecutivas), la reacción con nucleófilos duros (reactivos organometálicos) transcurre con inversión de la configuración.



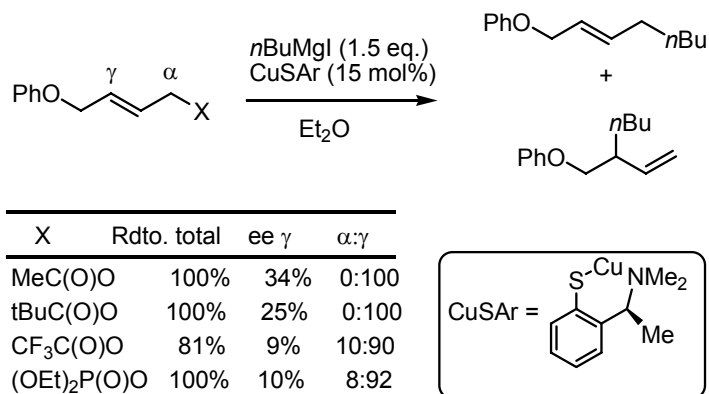
Esquema 2.18

2.2.2. Sustituciones con nucleófilos duros

Los catalizadores de cobre, a diferencia de los de paladio, han demostrado ser muy buenos candidatos para la sustitución alílica con nucleófilos duros de manera altamente selectiva. Otros metales como el níquel⁷¹ y el platino,⁷² aunque menos estudiados, también catalizan la sustitución de derivados alílicos con reactivos organometálicos. Una gran variedad de reactivos organometálicos se han empleado como nucleófilos en este tipo de reacciones catalizadas por cobre, si bien los reactivos de Grignard y los organozincicos han sido los más empleados:

- *Reactivos de Grignard*

A Backvall y van Koten se debe el primer ejemplo de alquilación alílica asimétrica catalizada por cobre, con reactivos de Grignard. Usando ligandos quirales de tiolato se alcanzaron enantioselectividades hasta del 64% (esquema 2.19).⁷³ Recientemente, se ha mejorado el nivel de inducción empleando fosfitos⁷⁴ y fosforamiditos^{74b} como ligandos quirales.

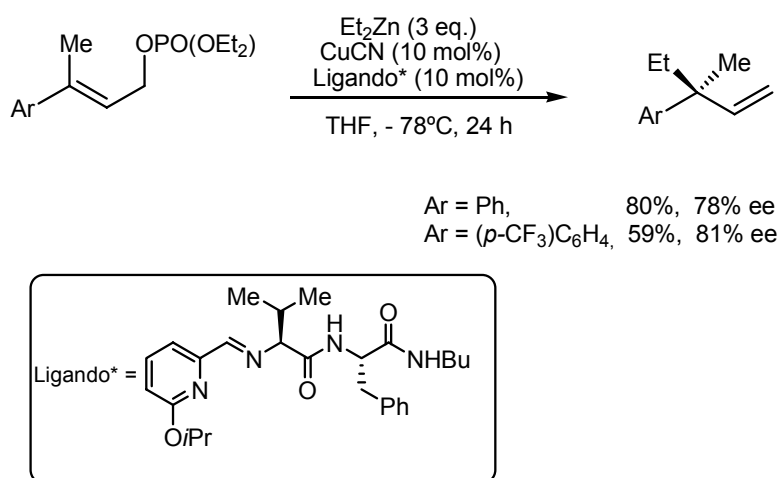


Esquema 2.19

- 71 E. Gomez-Bengoa, N. M. Heron, T. M. Didiuk, C. A. Luchaco, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7649.
- 72 J. M. Brown, J. E. Macintyre, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 961.
- 73 (a) M. Van Klaveren, E. S. M. Persson, A. Del Villar, D. M. Grove, J. -E. Bäckvall, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3059. (b) G. J. Meuzelaar, A. S. E. Karlström, M. Van Klaveren, E. S. M. Persson, A. Del Villar, J. -E. Bäckvall, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2895. (c) A. S. E. Karlström, F. F. Huerta, G. J. Meuzelaar, J. -E. Bäckvall, *Synlett* **2001**, 923.
- 74 (a) A. Alexakis, C. Malan, L. Lea, C. Benhaim, X. Fournieux, *Synlett* **2001**, 927. (b) A. Alexakis, K. Croset, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4147.

- **Organozíncicos.**

La sustitución alílica asimétrica usando reactivos de dialquilzinc⁷⁵ y aminas quirales como ligandos también ha proporcionado resultados interesantes,⁷⁶ aunque en el primer estudio publicado sólo se obtuvo una elevada enantioselectividad en el caso de un organozíncico muy voluminoso (dineopentilzinc). El mejor resultado en este campo ha sido descrito por Hoveyda y col., quienes han desarrollado unos ligandos derivados de péptidos alcanzando elevados excesos enantioméricos en la alquilación alílica catalizada por cobre de fosfatos cinámicos y especies referibles (esquema 2.20).⁷⁷



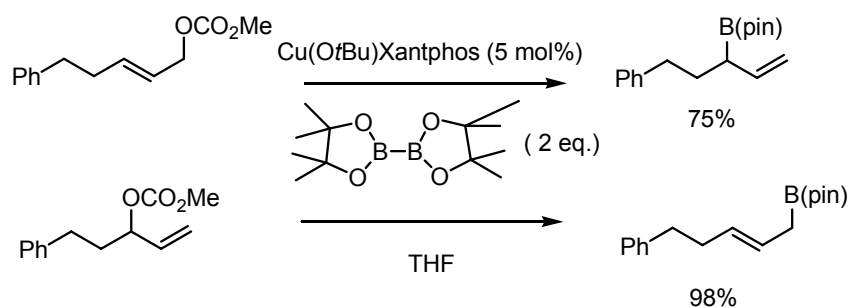
Esquema 2.20

- 75 C. Börner, J. Gimeno, S. Gladiali, P. J. Goldsmith, D. Ramazzotti, S. Woodward, *Chem. Commun.* **2000**, 2433.
- 76 (a) F. Dübner, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 379. (b) F. Dübner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9233.
- 77 (a) C. A. Luchaco-Cullis, H. Mizutani, K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1456. (b) K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4690.

- *Otros derivados organometálicos*

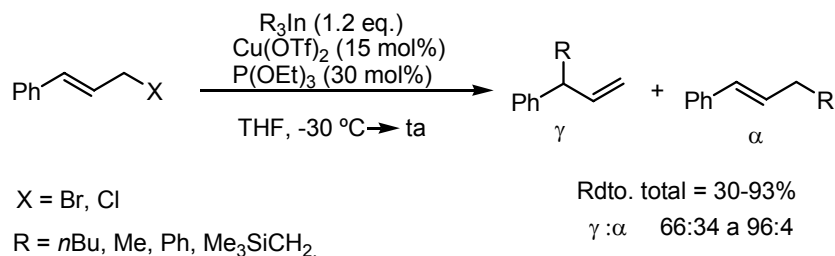
Entre otras especies organometálicas en reacciones de sustitución alílica catalizada por cobre cabe destacar los boranos y los indianos.

Recientemente se ha publicado la sustitución catalizada por cobre de carbonatos alílicos con diboranos, proceso que transcurre con alta regio y estereoselectividad (esquema 2.21).⁷⁸



Esquema 2.21

La primera sustitución alílica de compuestos triorganoindianos se debe al grupo de Sarandeses. La combinación de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y PPh_3 como sistema catalítico proporciona buenos rendimientos y regioselectividades para dar lugar a los productos $\text{S}_{\text{N}}2'$ (esquema 2.22).⁷⁹



Esquema 2.22

78 H. Ito, C. Kawakami, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16034.

79 D. Rodríguez, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2518

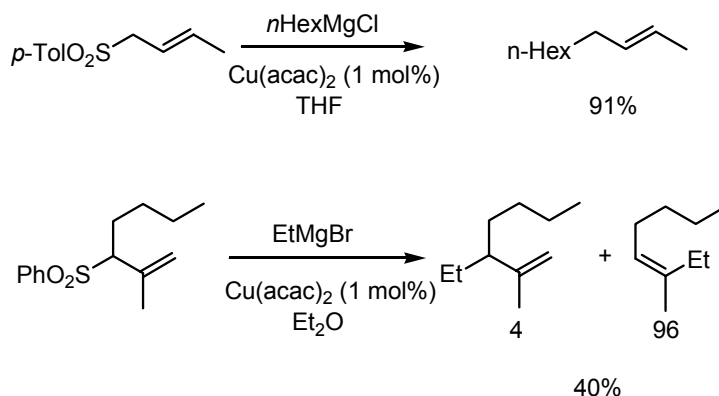
2.2.3. Sustitución alílica en alil sulfonas

La inmensa mayoría de sustituciones alílicas catalizadas por metales de transición emplean como sustratos alílicos derivados electrón-atrayentes de alcoholes alílicos (normalmente ésteres, carbonatos y fosfatos) o bien haluros alílicos. Frente a esta estrategia, el uso de sulfonas alílicas permitiría explotar la reactividad intrínseca del grupo sulfonilo en la síntesis de sustratos alílicos complejos. Sin embargo, el hecho de que las sulfonas alílicas presenten una reactividad muy inferior a la de acetatos o haluros alílicos ha provocado que estos sustratos hayan sido escasamente estudiados, a pesar de su buen comportamiento en cuanto a regio y estereoselectividad en los escasos ejemplos descritos hasta el presente.

En este sentido los estudios realizados por Julia³³ y Trost³⁴ relativos a la reacción de sustitución de arilsulfonas alílicas con reactivos de Grignard en presencia de una cantidad catalítica de Cu o Ni constituyen hoy en día los únicos ejemplos de sustitución alílica de alil sulfonas catalizada por metales de transición. Es interesante destacar que no se ha explorado la introducción de ligandos quirales en estas reacciones. El grupo de Julia ha estudiado el desplazamiento del anión sulfinato de las alil sulfonas por reactivos de Grignard en presencia de una cantidad catalítica de acetilacetato de cobre (II). El ataque en la posición α (tipo S_N2) está favorecido en el caso de alil sulfonas γ -sustituidas, mientras que el ataque en γ (tipo S_N2') es el proceso predominante en las alil sulfonas α -sustituidas. Una pareja de ejemplos significativos se indica en el esquema 2.23.

33 (a) M. Julia, A. Righini, J. N. Verpeaux, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 26, 2393. (b) M. Julia, A. Righini, J. N. Verpeaux, *Tetrahedron* **1983**, 39, 3283.

34 B. M. Trost, C. A. Merlic *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5216.



Esquema 2.23

Por otra parte, Trost y col. han estudiado la reacción de sustitución alílica catalizada por Pd,^{35a} Mo^{35b} y Ni^{35b} de alilsulfonas utilizando nucleófilos estabilizados de tipo malonato, tanto en su versión racémica como enantioselectiva.

Resulta extraño, sin embargo, que no existan en la bibliografía estudios encaminados a mejorar la reactividad y selectividad en la sustitución de sulfonas alílicas, por ejemplo mediante la utilización de heteroaril sulfonas, las cuales podrían favorecer en gran medida la reacción por razones electrónicas o por coordinación con el metal de transición.

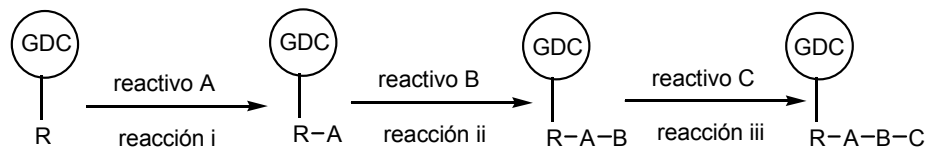
2.2.4. Sustitución alílica dirigida por coordinación

El interés de la introducción en el sustrato orgánico de un grupo director susceptible de coordinarse con el metal con vistas a mejorar la selectividad de las reacciones mediadas por metales de transición ha sido ampliamente puesto de manifiesto por Breit.^{64b} En diversas reacciones tales como hidroformilaciones, adiciones de cupratos e hidrogenaciones, la utilización del benzoato de *orto*-difenilfosfina (grupo *o*-DPPB) como grupo coordinante ha mejorado la

35 (a) B. M. Trost, N. R. Schmuff, M. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5979. (b) B. M. Trost, C. A. Merlic, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1127.

64 (b) B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1519.

selectividad del proceso. La posibilidad de realizar varias reacciones consecutivas utilizando la habilidad coordinante del grupo director permite diseñar estrategias de síntesis difícilmente alcanzables de otra manera. Esta aproximación conceptual se ilustra de forma resumida en el esquema 2.24.

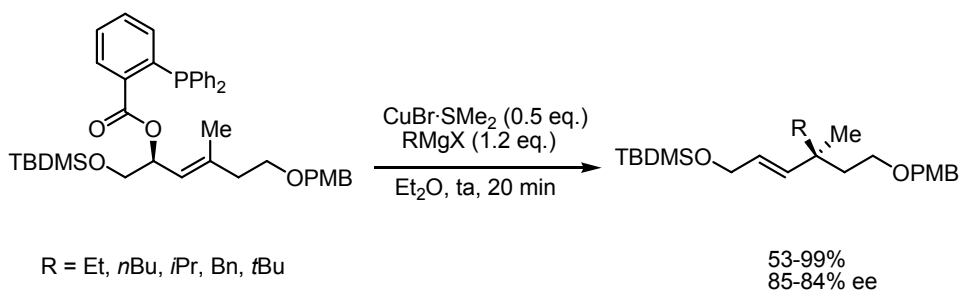


GDC = Grupo director coordinante

R = Sustrato orgánico

Esquema 2.24

También Breit ha utilizado con éxito el grupo *o*-DPPB en las reacciones de sustitución alílica catalizadas por Cu.⁸⁰ Como muestra el esquema 2.25 la reacción del derivado alílico con magnesianos catalizada por CuBr transcurre con elevada estereoselectividad para proporcionar el producto tipo S_N2', con generación de un carbono cuaternario asimétrico.^{80b}



R = Et, *n*Bu, *i*Pr, Bn, *t*Bu

53-99%
85-84% ee

Esquema 2.25

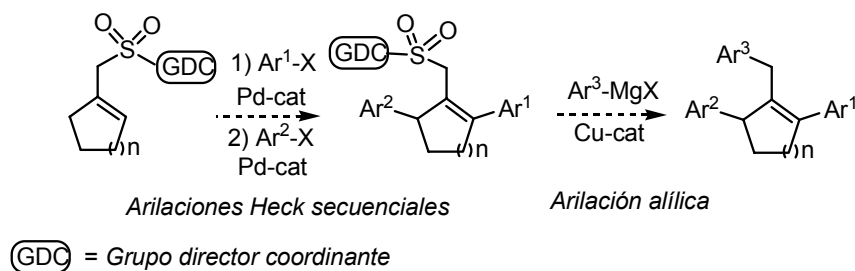
80 (a) B. Breit, P. Demel, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 429. (b) B. Breit, P. Demel, C. Studte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3786. (c) B. Breit, C. Herber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3790. (d) C. Herber, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5267.

2.3. Planteamiento y objetivos

Con estos antecedentes resulta claro el gran interés que tiene en catálisis organometálica la introducción temporal en el sustrato orgánico de un grupo director, específicamente diseñado para coordinar al reactivo organometálico deseado.

En concreto, teniendo en cuenta los antecedentes de nuestro grupo, nos planteamos estudiar la reacción de Heck sobre heteroaril sulfonas alílicas, de cara a la generación de nuevos enlaces C-C en sustratos congestionados estéricamente, que es una de las mayores limitaciones de la reacción de Heck intermolecular.

El incremento de reactividad que proporcionaría la presencia de un grupo coordinante unido a la sulfona también se podría utilizar con vistas a la eliminación final del grupo sulfonilo, por ejemplo, mediante una sustitución alílica catalizada por cobre. El siguiente esquema muestra una posible estrategia de arilación múltiple intermolecular, siguiendo una combinación de reacciones de Heck y sustitución alílica controladas por un grupo coordinante.



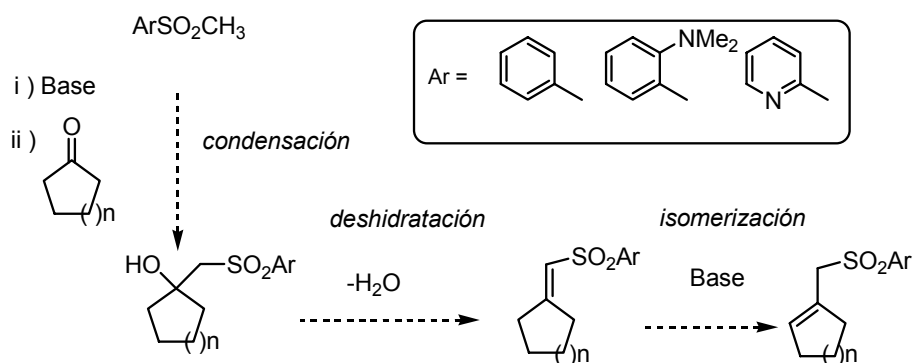
Esquema 2.26

2.4. Síntesis de alil aril sulfonas

2.4.1. Estrategia sintética

Como método general de síntesis de las aril alil sulfonas de partida nos planteamos una estrategia en tres etapas consistente en la condensación del α -sulfonil carbanión de la aril metil sulfona con la cetona correspondiente, deshidratación de la β -hidroxisulfona resultante e isomerización final de la vinil sulfona a la alil sulfona en condiciones básicas (esquema 2.27). Esta última etapa se fundamentaría en el hecho de que, a diferencia de los compuestos carbonílicos, las alil sulfonas tienden a ser termodinámicamente más estables que las vinil sulfonas.⁹

Teniendo en cuenta los precedentes de nuestro grupo investigador con heteroaril sulfonas, abordaríamos la preparación de las alil sulfonas portadoras de los grupos 2-piridilo y *o*-dimetilaminofenilo. Ambos tipos de sustratos nitrogenados tienen el interés de presentar opuesto carácter electrónico en el anillo aromático, además de la distinta posición del átomo de nitrógeno (una posición más alejada en el caso del grupo *o*-dimetilaminofenilo), lo que se traduciría en geometrías muy diferentes tras coordinación con el metal de transición. Por otra parte, a efecto comparativo de reactividad y selectividad, también se estudiaría el caso de la fenil alil sulfona correspondiente, en la que no es posible la participación de ningún mecanismo asistido por quelación.



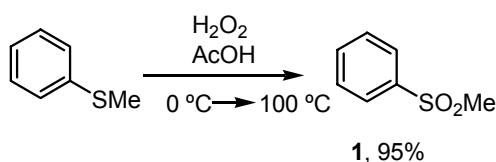
Esquema 2.27

9 N. Simpkins, *Sulphones in organic synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1993**.

2.4.2. Preparación de las aril metil sulfonas

- Preparación de la fenil metil sulfona **1**⁸¹

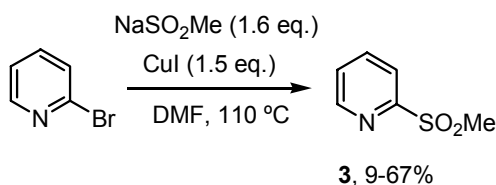
Este compuesto es comercial, pero relativamente caro. Resulta mucho más económico prepararlo mediante oxidación del tioanisol con H₂O₂/AcOH (esquema 2.28). Esta reacción no requiere purificación cromatográfica y ha sido realizada en nuestro laboratorio hasta una escala de 150 g.



Esquema 2.28

- Preparación de la metil 2-piridil sulfona **3**

A diferencia del tioanisol, la 2-metiltiopiridina no es comercial, pero sí la 2-bromopiridina. Por ello, para la síntesis directa de **3** abordamos en primer lugar el acoplamiento de la 2-bromopiridina con metilsulfinato sódico, promovida por cobre, siguiendo un procedimiento descrito por Suzuki para yodoarenos.⁸² Aunque este trabajo describe que los bromoarenos presentan menor reactividad que sus análogos de yodo, decidimos aplicar este método a nuestro caso. Sin embargo, el uso de estas condiciones para la síntesis de **3** dio lugar a resultados poco reproducibles (los rendimientos oscilaron entre 9-67%), especialmente al intentar escalar la reacción (esquema 2.29).

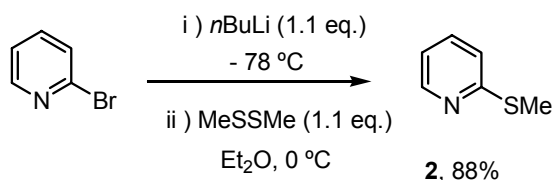


Esquema 2.29

81 D. N. Jones, M. J. Green, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 532.

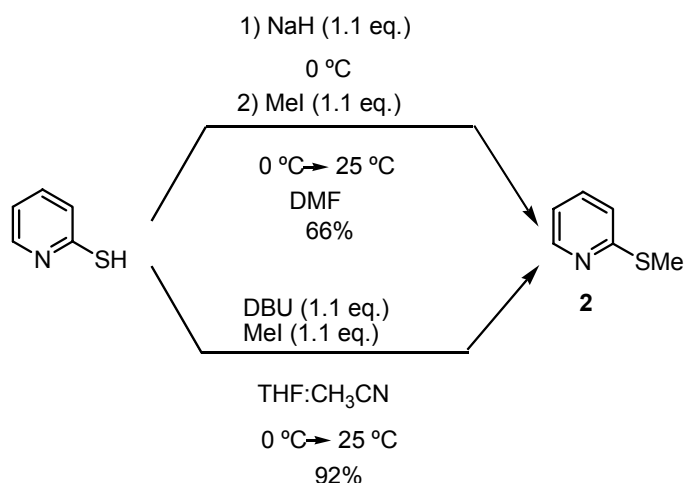
82 H. Suzuki, H. Abe, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6239.

Ante este resultado nos planteamos la preparación del metil 2-piridil tioéter **2** y su posterior reacción de oxidación. La síntesis de **2** se consiguió inicialmente por sulfenilación de la 2-litopiridina.⁸³ Así, se hizo reaccionar 2-bromopiridina con *n*-BuLi y la 2-litopiridina resultante se trató con MeSSMe, conduciendo al metil piridil tioéter con un 88% de rendimiento (esquema 2.30).



Esquema 2.30

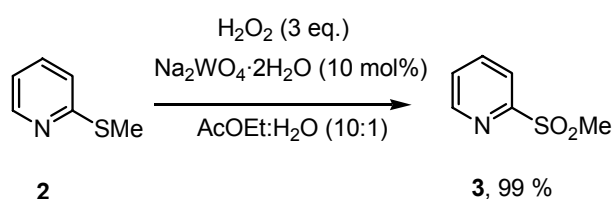
Este proceso de sulfenilación a partir de dimetildisulfuro tiene como principal inconveniente que se libera metanotiol, compuesto altamente volátil y de olor extremadamente desagradable. Este problema pudo resolverse mediante la metilación de la 2-mercaptopiridina, que finalmente supuso la manera más sencilla para obtener **2**. La desprotonación del tior con DBU condujo a mejores resultados que otras bases como NaH. El tratamiento posterior con MeI proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 92% (esquema 2.31).



Esquema 2.31

83 X. Wang, P. Rabbat, P. O'Shea, R. Tillyer, E. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4335.

El metil 2-piridil tioéter **2**, a diferencia de su análogo fenilado, posee un átomo de N en su estructura que es susceptible de sufrir oxidación. Por tanto, la oxidación de **2** a la sulfona **3** es un paso delicado que exige un método de oxidación quimioselectivo. Primero, se llevó a cabo la oxidación empleando la combinación $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$, pero lamentablemente estas condiciones condujeron a resultados insatisfactorios, seguramente a causa de la oxidación del átomo de nitrógeno y reacciones secundarias ulteriores. Tras una búsqueda bibliográfica de condiciones de oxidación se encontró un método de oxidación compatible con grupos heteroaromáticos. Así, el empleo de H_2O_2 como oxidante en presencia de una cantidad catalítica de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ⁸⁴ condujo a buenos resultados (esquema 2.32). Tras una pequeña optimización de las condiciones de reacción se eligió como disolvente AcOEt (en vez de MeOH), alcanzando de esta manera rendimientos prácticamente cuantitativos.



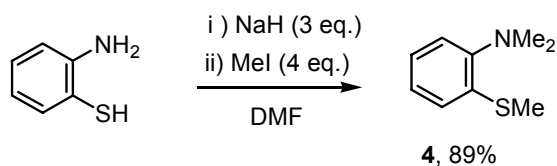
Esquema 2.32

Posteriormente, se ha comprobado que la oxidación también se puede lograr empleando MCPBA sin afectar al anillo de piridina. No obstante, esta alternativa conduce a peores rendimientos, debido a la dificultad de medir la cantidad exacta de MCPBA (2.0 equivalentes).

- Preparación de *o*-dimetilaminofenil metil sulfona **5**

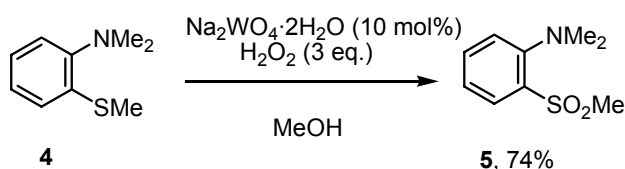
La síntesis de la sulfona **5** se llevó a cabo empleando una secuencia sintética similar a la desarrollada para el caso de los derivados de piridina. Partiendo de 2-aminotiofenol, la metilación con yoduro de metilo en exceso en presencia de NaH condujo con excelente rendimiento al 2-(*N,N*-dimetilamino)fenil metil tioéter **4**, resultante de la metilación en el azufre y la doble metilación en el nitrógeno (esquema 2.33).

84 (a) T. J. Blacklock, J. W. Butcher, P. Sohar, T. R. Lamanec, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1672. (b) A. B. Charette, C. Berthelette, D. St-Martin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5149.



Esquema 2.33

Inicialmente se intentó la oxidación empleando la combinación $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ pero estas condiciones condujeron a mezcla de productos, probablemente debido a la formación de *N*-óxidos. Este problema se resolvió nuevamente empleando la combinación de H_2O_2 y wolfrato sódico. En estas condiciones la metil sulfona **5** se aisló con un 74% de rendimiento (esquema 2.34).



Esquema 2.34

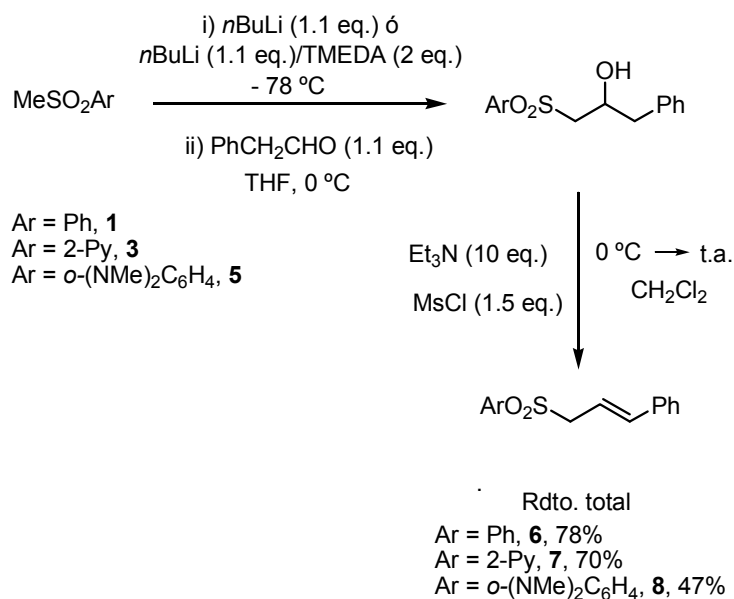
2.4.3. Síntesis de alil aril sulfonas

- Sustratos acíclicos

La condensación de los aniones α -sulfonilados con fenilacetaldehído condujo directamente, tras deshidratación a las correspondientes alil sulfonas acíclicas.

La desprotonación de las metil sulfonas se llevó a cabo con $n\text{BuLi}$, excepto para la derivada de *orto*-dimetilaminofenilo **5** en el que la combinación $n\text{BuLi}/\text{TMEDA}$ proporcionó mayores conversiones. La deshidratación del alcohol procedente de la condensación se realizó con el crudo de reacción y condujo directa y limpiamente a la sulfona alílica. El hecho de que en la alil sulfona exista un anillo de fenilo capaz de conjugarse con el doble enlace hizo que en ningún caso se detectaran tras deshidratación las sulfonas vinílicas. En el caso de la sulfona

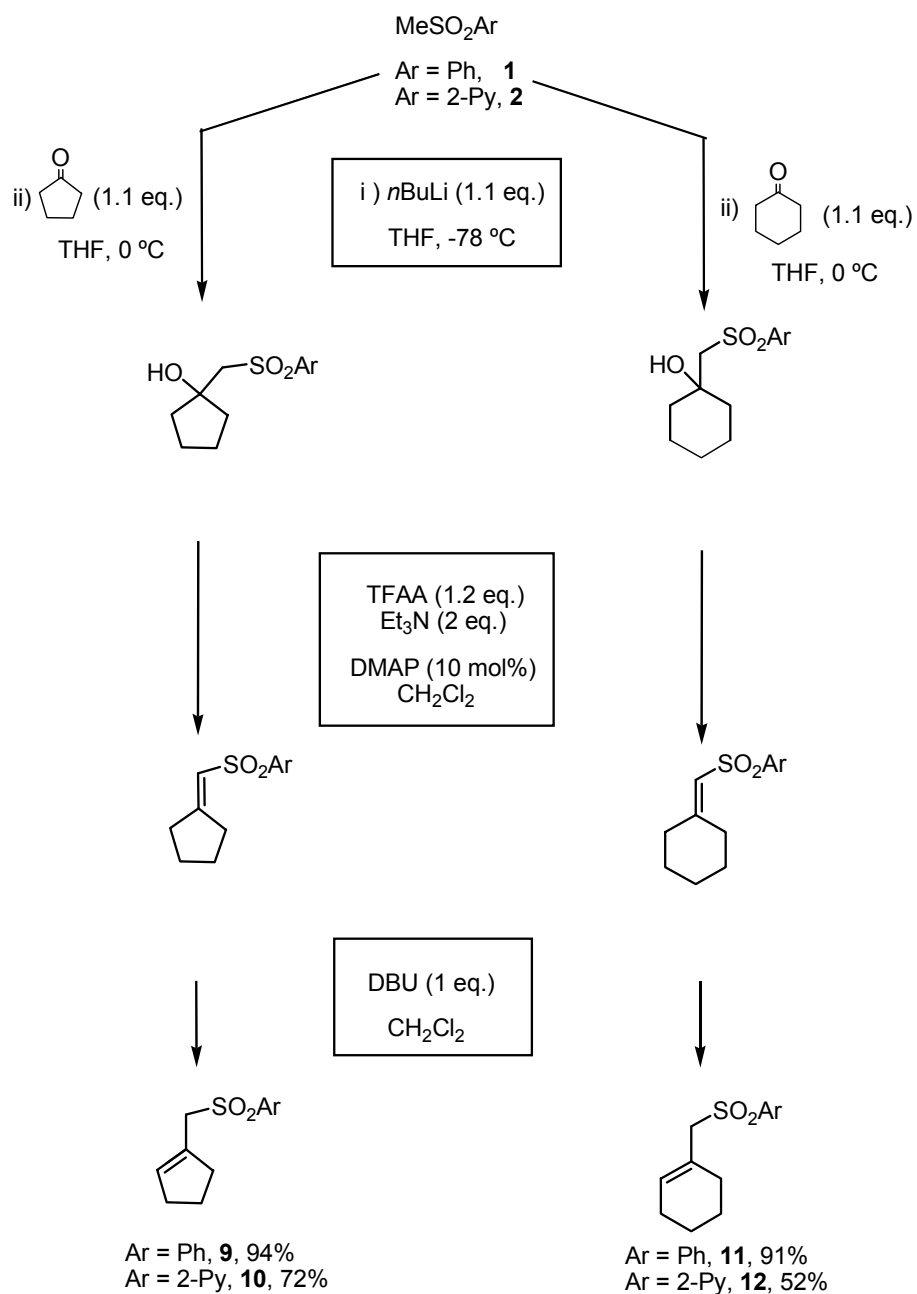
alílica con el grupo *o*-dimetilaminofenilo **8** el rendimiento fue bajo (47%) debido a que la reacción de deshidratación no se completó, recuperándose una gran cantidad del alcohol intermedio (esquema 2.35).



Esquema 2.35

- Sustratos cíclicos

La síntesis de los derivados cíclicos se llevó a cabo de manera semejante a la de sus análogos abiertos, siguiendo la secuencia de condensación, deshidratación e isomerización. De este modo se han sintetizado las piridinil alil sulfonas derivadas de ciclopentanona y ciclohexanona (esquema 2.36). En estos sustratos cíclicos la deshidratación empleando Et_3N y MsCl en CH_2Cl_2 condujo a una mezcla de alil y vinil sulfonas en distinta proporción dependiendo del tamaño del ciclo y del resto aromático. Por el contrario, el uso de anhídrido trifluoroacético (1.2 eq.) y Et_3N (2 eq.) en presencia de una cantidad catalítica de DMAP proporcionó exclusivamente la correspondiente vinil sulfona. El tratamiento posterior de dichas vinil sulfonas con DBU en CH_2Cl_2 generó con excelentes rendimientos las alil sulfonas deseadas.

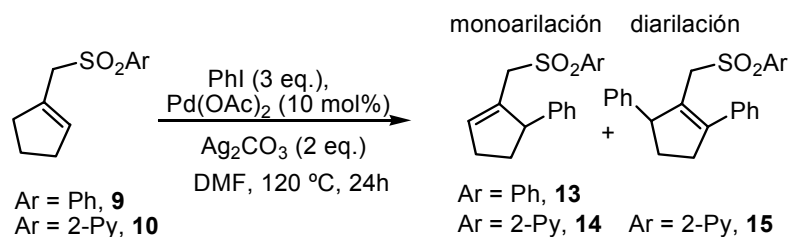


Esquema 2.36

2.5. Reacción modelo: optimización de las condiciones de la reacción de Heck de las ciclopentenilmetil sulfonas

2.5.1. Efecto de la sustitución en el grupo sulfonilo

Inicialmente se eligieron como condiciones de arilación aquellas que habían resultado óptimas en nuestro grupo investigador en las reacciones de Heck de vinil sulfonas (esquema 2.15). Estas condiciones son las siguientes: PhI (3 eq.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), Ag₂CO₃ (2 eq.), DMF, 120 °C, 24h (esquema 2.37).



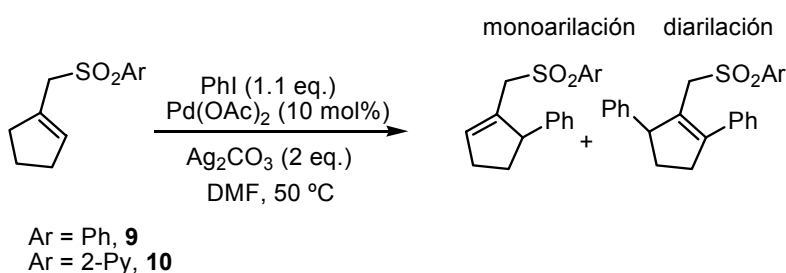
Ar (sustrato)	conv (%) ^a	Mono:diarilación ^a
Ph (9)	80	95:5
2-Py (10)	100	40:60

a) Conversión y proporciones relativas obtenidas por integración a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

Esquema 2.37

Este primer estudio apoya nuestra hipótesis de partida: la presencia de un grupo potencialmente coordinante en la sulfona produce un aumento notable de la reactividad del cicloalqueno. La fenilsulfona **9** no reaccionó completamente, ni siquiera tras 24 h de reacción, y únicamente apareció una pequeña cantidad de producto diarilado. Por el contrario, la piridilsulfona **10** reaccionó completamente, predominando en el crudo de reacción el producto proveniente de la incorporación de dos arilos en la estructura frente al procedente de una única monoarilación (60% del producto diarilado frente a 40% del monoarilado).

Viendo la extraordinaria reactividad de la piridilsulfona **10** decidimos utilizar condiciones de reacción más suaves que permitieran obtener el producto de monoarilación de forma selectiva. Para ello disminuimos tanto la cantidad de agente arilante (1.1 eq. de yodobenceno en lugar de 3 eq.) como la temperatura (50 °C en lugar de 120 °C), manteniendo el resto de condiciones invariables (10 mol% de catalizador, 2 eq. de base, DMF como disolvente) (esquema 2.38). Nuevamente se observó una conversión incompleta en el caso de la fenil sulfona **9** (50% de conversión tras 24 h), mientras que la piridil sulfona **10** presentó una conversión del 92% tras sólo 2 h de reacción, conduciendo muy mayoritariamente al producto de monoarilación. Estos resultados apuntan nuevamente a que la gran reactividad del derivado de 2-piridilsulfonilo en la reacción de Heck se debe a un control por quelación con el átomo de Pd.



Ar (sustrato)	t (h)	conv (%) ^a	mono-:diarilación ^a
Ph (9)	24	50	100:0
2-Py (10)	2	92	91:9

a) Conversión y proporciones relativas obtenidas por integración a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

Esquema 2.38

2.5.2. Optimización de las condiciones de reacción

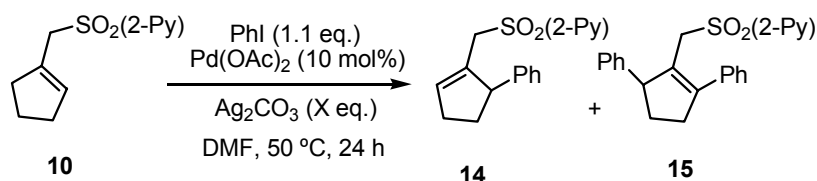
Una vez encontrado que la piridilsulfona **10** presentaba una buena reactividad en la reacción de Heck se estudiaron de forma más sistemática las condiciones de reacción.

a) Fuente de paladio, base y disolvente

Aparte del $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) también se evaluaron otros complejos de paladio como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ (10 mol%). Sin embargo, proporcionaron conversiones ligeramente inferiores a los resultados obtenidos con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. También se observó que una disminución en la carga catalítica (5 mol% en lugar de 10 mol%) se traduciría en un descenso muy importante de la reactividad.

Se ensayaron otras bases distintas del Ag_2CO_3 , como AgNO_3 , AgOAc , Cs_2CO_3 , Et_3N , K_2CO_3 , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, K_3PO_4 o NaOAc . Se observó que las sales de plata ofrecían una reactividad muy superior al resto de bases, sin apreciar diferencias significativas entre las tres empleadas (Ag_2CO_3 , AgNO_3 , AgOAc). Este resultado no es sorprendente, pues en nuestro grupo investigador ya se había observado el buen comportamiento de las sales de plata en las reacciones de Heck de vinil sulfóxidos y vinil sulfonas con yodoarenos. Por el contrario, en presencia de Et_3N y Cs_2CO_3 prácticamente no hubo reacción. También se estudió la cantidad necesaria de Ag_2CO_3 , encontrándose conversiones muy similares en el rango 0.5-2.0 eq. de base. Por el contrario, cantidades menores (por ejemplo 0.3 ó 0.1 eq.) de base se tradujeron en conversiones muy inferiores.

Tabla 2.1. Efecto de la cantidad de Ag_2CO_3 en la reacción de Heck



Ag_2CO_3 (X eq.)	10: 14: 15 ^a
2	8:84:8
1	5:88:7
0.5	13:81:6
0.3	31:63:6
0.1	61:39:0

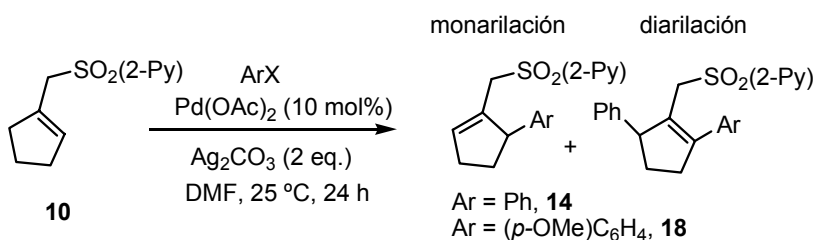
a) Proporciones relativas obtenidas por integración a partir del espectro de ^1H RMN del crudo de reacción.

En cuanto al estudio de disolventes los óptimos fueron DMF y CH₃CN, que por otra parte son disolventes polares muy comúnmente utilizados en reacciones de Heck. Además se observó que en CH₃CN se formaba una menor proporción de producto diarilado. Otros disolventes polares apróticos como DMA o NMP también exhibieron una buena reactividad. Por el contrario, apenas se observó reacción en tolueno, DCE, dioxano y DMSO.

b) Efecto del agente arilante

Otros agentes arilantes habitualmente utilizados en reacciones de Heck son los bromoarenos y las sales de arildiazonio. En la tabla 2.2 se muestran los resultados obtenidos con bromobenceno y la sal de diazonio comercial derivada del *p*-metoxibenceno. Como era de esperar, el bromobenceno mostró una reactividad muy inferior al yodobenceno, recuperándose casi totalmente la sulfona de partida (entrada 1). El empleo de sales de diazonio (más reactivas que los haloarenos) trajo consigo una mayor proporción de producto diarilado (entrada 2), en comparación con la obtenida en la reacción con yodobenceno (entrada 3).

Tabla 2.2. Efecto del agente arilante



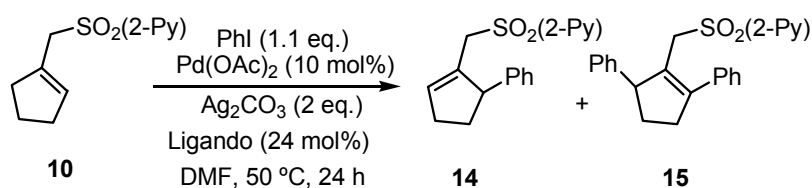
entrada	agente arilante (eq.)	10:mono-:diarilación^a
1	PhBr (3)	95 : 5 : 0
2	(<i>p</i> -MeO)C ₆ H ₄ N ₂ BF ₄ (1.1)	7 : 71 : 22
3	PhI (1.1)	18 : 77 : 5

a) Proporciones relativas obtenidas por integración a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

c) Efecto del ligando

Por último, se estudió el efecto de fosfinas como ligandos, lo que podría dar lugar al desarrollo de una variante enantioselectiva a partir de fosfinas quirales. Sin embargo, tal como se recoge en la tabla 2.3, la presencia de fosfinas se tradujo en una considerable inhibición del proceso. Por ejemplo, en presencia de Binap apenas se observó un 5% de conversión.

Tabla 2.3. Efecto de la presencia de fosfinas



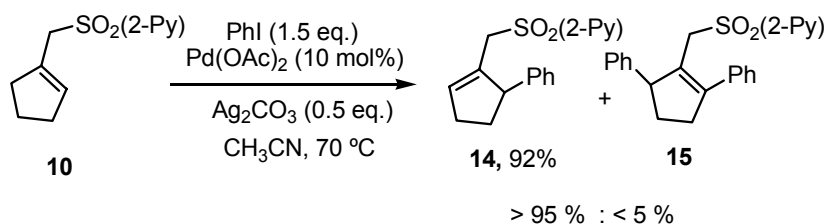
entrada	ligando	10 : 14 : 15 ^a
1	--	8 : 84 : 8
2	Binap (rac)	95 : 5 : 0
3	PPh_3	37 : 63 : 0
4	$\text{P}(o\text{-Tol})_3$	44 : 56 : 0

a) Proporciones relativas obtenidas por integración a partir del espectro de ^1H RMN del crudo de reacción.

Dada la disminución de reactividad del proceso en presencia de ligandos de fósforo, se decidió posponer el estudio del empleo de ligandos quirales y centrarnos en los procesos de acoplamiento con formación de enlaces C-C.

d) Condiciones óptimas de monoarilación

Todo este estudio permitió establecer como condiciones óptimas para la reacción de monoarilación de la ciclopentenona **10** el empleo de 0.5 eq. Ag_2CO_3 , 10 mol % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 1.5 eq. PhI, a 70 °C, en CH_3CN como disolvente. En estas condiciones es posible alcanzar conversión cuantitativa sin que la cantidad de producto diarilado supere el 5 % (esquema 2.39).



Esquema 2.39

Por último, cabe mencionar que la utilización de sales de tetrabutilamonio (condiciones de Jeffery)⁸⁵ o temperaturas elevadas y tiempos de reacción prolongados contribuyen a la aparición de productos de descomposición.

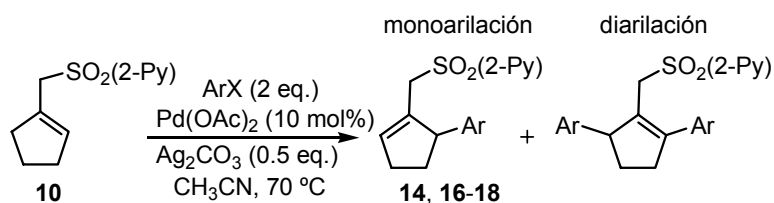
2.6. Alcance estructural

2.6.1. Yodoarenos diferentemente sustituidos

Con objeto extender el proceso a yodoarenos diferentemente sustituidos se llevó a cabo el estudio que se muestra en la tabla 2.4. En las condiciones óptimas de reacción, en los cuatro casos estudiados se obtuvieron resultados muy similares, obteniéndose el producto de monoarilación con buen rendimiento (85-92%) y selectividad.

85 T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113.

Tabla 2.4. Sustitución en el haloareno



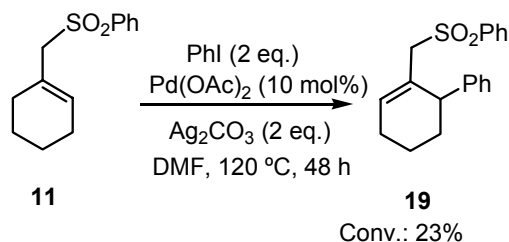
entrada	Ar	rdto ^a	Mono-:Diarilación ^b
1	Ph	14 , 92%	98 : 2
2	(<i>m</i> -F)C ₆ H ₄	16 , 85%	96 : 4
3	(<i>p</i> -Me)C ₆ H ₄	17 , 89%	93 : 7
4	(<i>p</i> -OMe)C ₆ H ₄	18 , 89%	95 : 5

a) En producto aislado tras cromatografía en columna.

b) Proporciones relativas obtenidas por integración a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

2.6.2. Monoarilación de derivados de ciclohexeno

Estudiamos brevemente la reacción de arilación de Heck sobre los análogos cíclicos de 6 eslabones, para los que era previsible una menor reactividad. En primer lugar se observó que la fenil sulfona **11** era muy poco reactiva proporcionando únicamente un 23% de conversión tras 48 h de reacción (esquema 2.40).



Esquema 2.40

y 3).

Tabla 2.5. Arilación de la sulfona 12



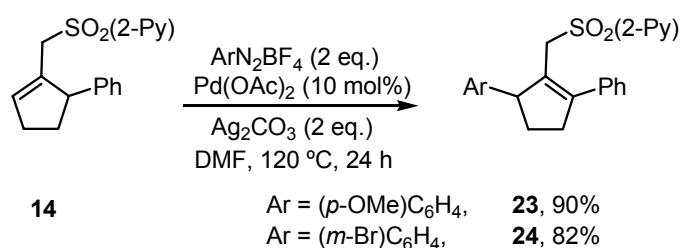
entrada	Ar	rdto ^a	mono-:diarilación ^b
1	Ph	20 , 84%	94 : 6
2	(<i>m</i> -F)C ₆ H ₄	21 , 80%	95 : 5
3	(<i>p</i> -OMe)C ₆ H ₄	22 , 80%	94 : 6

b) Proporciones relativas obtenidas por integración a partir del espectro de ^1H RMN del crudo de reacción.

2.6.3. Reacción de diarilación

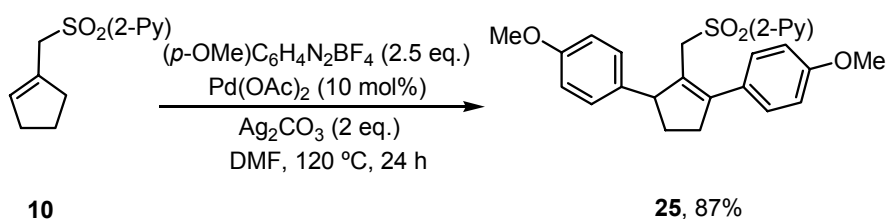
Animados por la observación de producto de diarilación durante el transcurso de la reacción de Heck, especialmente en la arilación de sulfonilciclopentenos con sales de diazonio como agentes arilantes, tratamos de desarrollar un protocolo para lograr la doble arilación de Heck.

Para ello, se estudió la introducción secuencial y selectiva de dos grupos arilo en el sustrato de partida. Para nuestra satisfacción, la reacción de Heck sobre el sustrato monoarilado con sales de diazonio de variada naturaleza electrónica ocurrió en 24 h, a 120 °C, dando lugar a los ciclopentenos 2,5-diarilados con buen rendimiento (esquema 2.41). Es de destacar nuevamente el papel clave ejercido por el grupo coordinante 2-piridilsulfonilo, que permite la formación de alquenos altamente congestionados.



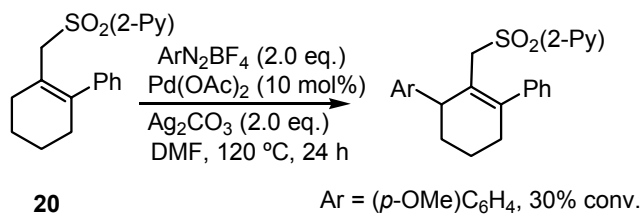
Esquema 2.41

La utilización de sales de diazonio permitió también acceder a ciclopentenos 2,5-diarilados en una única etapa. Así, el tratamiento de la sulfona **10** con la sal de diazonio de *p*-metoxibenceno condujo tras 24 h a 120 °C al derivado diarilado **25** con un 87% de rendimiento (esquema 2.42).



Esquema 2.42

Lamentablemente, la arilación de Heck del derivado de ciclohexeno **20** no fue tan eficaz, observándose únicamente un 30% de conversión tras 24 h de reacción (esquema 2.43). En este sentido es bien conocido que el ciclohexeno es menos reactivo que el ciclopenteno debido a su menor tensión angular.

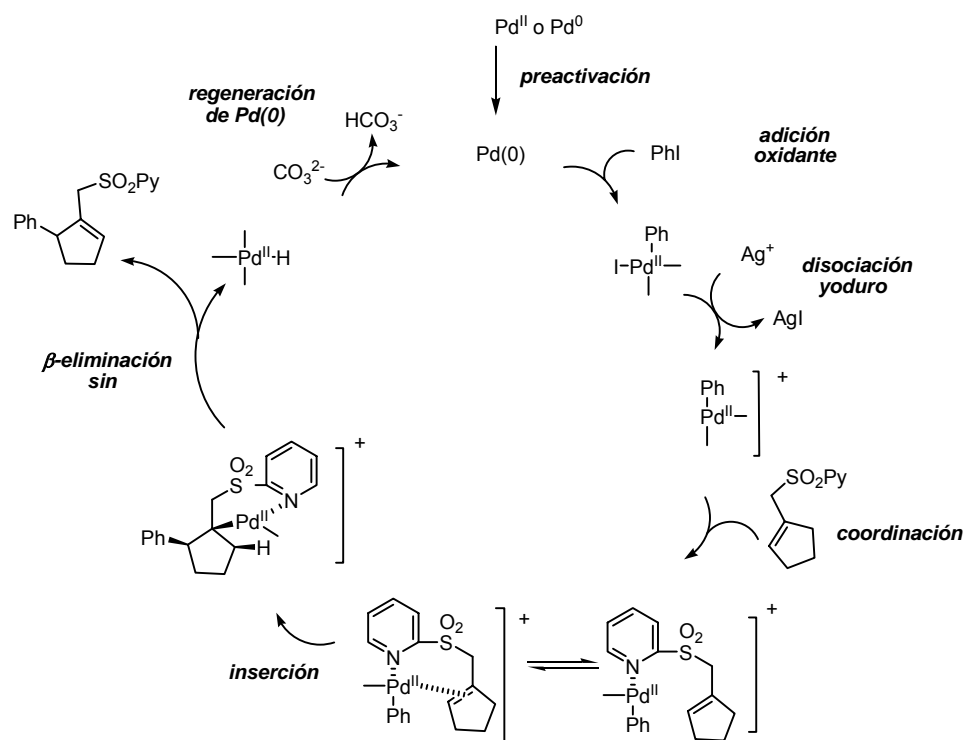


Esquema 2.43

2.6.4. Interpretación mecanística

En el esquema 2.44 se presenta una hipótesis mecanística simplificada para la arilación del 1-[(2-piridilsulfonyl)metil]ciclopenteno (**10**).

Tras la preactivación del catalizador y la adición oxidante, la presencia de sales de plata facilitaría la disociación de yoduro, siguiendo el ciclo catalítico una ruta catiónica. El átomo de nitrógeno del anillo de piridina favorecería el acercamiento del metal al sustrato mediante coordinación. Tras la inserción y la β -eliminación *sin* se liberaría el producto de reacción Heck y el hidruro de Pd. Su reacción con la base permitiría regenerar el Pd(0) necesario en el ciclo catalítico.



Esquema 2.44

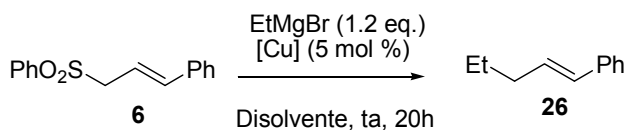
2.7. Sustitución alílica catalizada por Cu

2.7.1. Sustratos acíclicos

Para ampliar el potencial de estas sulfonas alílicas decidimos llevar a cabo la eliminación del grupo sulfonilo mediante una reacción de arilación alílica catalizada por cobre. Este proceso aprovecharía la eliminación del grupo coordinante para formar un nuevo enlace C-C. Por otra parte, la escasez de precedentes bibliográficos sobre utilización de alil sulfonas en procesos catalizados por Cu daría un valor añadido al estudio de este tipo de procesos.

En primer lugar se estudió la reacción modelo entre la fenil sulfona alílica **6** con EtMgBr en presencia de distintas sales de cobre para comprobar si la reacción tenía lugar en ausencia de grupo coordinante. Los resultados se recogen en la tabla 2.6 donde se demuestra que en general distintas sales de Cu(I) y Cu(II) catalizan la sustitución, si bien las conversiones son bajas. La adición de un ligando como PPh₃ disminuye la reactividad (entradas 3 y 8). Las mejores conversiones se lograron con Cu(OAc)₂·H₂O en CH₂Cl₂ o bien con CuTC,⁸⁶ empleando Et₂O o CH₂Cl₂ como disolventes. Es importante señalar, la total regioselectividad hacia los productos de sustitución tipo S_N2.

Tabla 2.6. Sustitución alílica sobre **6**

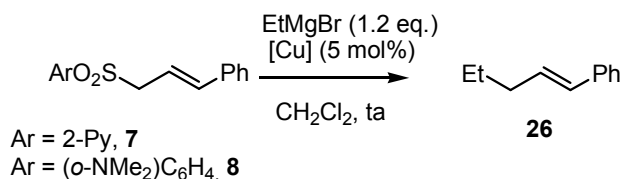


86 CuTC = Tiofeno 2-carboxilato de cobre (I): G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748.

entrada	disolvente	catalizador	conv (%) ^a
1	CH ₂ Cl ₂	Cu(OTf) ₂	23
2	Tolueno	Cu(OTf) ₂	23
3 ^b	CH ₂ Cl ₂	Cu(OTf) ₂	20
4	CH ₂ Cl ₂	CuTC	37
5	THF	CuTC	31
6	Et ₂ O	CuTC	47
7	CH ₂ Cl ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	54
8 ^b	CH ₂ Cl ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	30
9	Tolueno	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	nd
10	Et ₂ O	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	18
11	THF	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	15
12	CH ₂ Cl ₂	Cu(CN) ₄ PF ₆	16
13	CH ₂ Cl ₂	[Cu(OTf)] ₂ C ₆ H ₆	<5
14	CH ₂ Cl ₂	CuCl	<5
15	CH ₂ Cl ₂	CuCN	12

a) Conversión obtenida por integración a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción tras 20 h. b) Se añadió 5 mol % PPh₃

A continuación, se evaluaron las aril sulfonas **7** y **8** con propiedades potencialmente quelantes. Mientras que la sulfona portadora del grupo *o*-dimetilaminofenilo **8** proporcionó una reactividad muy similar o incluso algo inferior a la propia fenil sulfona, la 2-piridilsulfona **7** resultó ser extraordinariamente reactiva. Nuevamente, al igual que en el caso de la reacción de Heck este efecto acelerador podría atribuirse a la coordinación inicial entre la especie de cobre y el nitrógeno piridínico. Así, el grupo 2-piridilo produce un drástico aumento de reactividad, alcanzándose conversiones cuantitativas en tan sólo 2 h (entradas 5 y 6). Los mejores catalizadores de cobre fueron CuTC y Cu(OAc)₂·H₂O (tabla 2.8).

Tabla 2.7. Sustitución alílica sobre sulfonas con grupos coordinantes

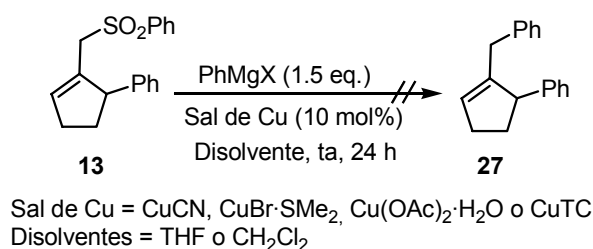
Entrada	Ar (Sustrato)	Catalizador	t (h)	Conv (%) ^a
1	(o-NMe ₂)C ₆ H ₄ (7)	Cu(OTf) ₂	20	9
2	(o-NMe ₂)C ₆ H ₄ (7)	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	20	30
3	(o-NMe ₂)C ₆ H ₄ (7)	CuTC	20	36
4	(o-NMe ₂)C ₆ H ₄ (7)	Cu(CN) ₄ PF ₆	20	14
5	2-Py (8)	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	2	100 (94)^b
6	2-Py (8)	Cu(OTf) ₂	2	87

a) Conversión obtenida por integración a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción. b) En producto aislado tras cromatografía en columna.

2.7.2 Sustratos cíclicos: síntesis de ciclopentenos triarilados

Una vez realizado el estudio de arilación alílica catalizada por cobre sobre sustratos acíclicos, probamos la sustitución sobre los sulfonil ciclopentenos.

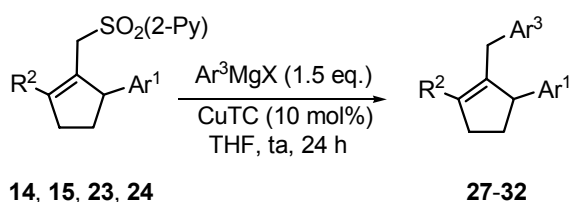
Inicialmente se estudió la reacción de sustitución alílica sobre la fenil sulfona **13** a fin de comprobar la reactividad en ausencia de grupos coordinantes. La adición de PhMgX (1.5 eq.) a la sulfona monoarilada **13** en presencia de distintas sales de cobre condujo a la recuperación del material de partida inalterado tras 24 h de reacción (esquema 2.45).

**Esquema 2.45**

A continuación se evaluó el comportamiento del grupo 2-piridilsulfonilo, potencialmente coordinante del átomo de cobre. Para nuestra satisfacción la piridil sulfona **14** sí resultó reactiva, generándose con completa selectividad el producto tipo S_N2 **27** con buenos rendimientos tras 24 h de reacción a temperatura ambiente. Las 4 sales de cobre examinadas [CuCN, CuBr·SMe₂, Cu(OAc)₂·(H₂O) y CuTC] se comportaron como catalizadores eficientes en esta transformación, siendo el altamente soluble CuTC el que proporcionó los mejores resultados. Entre los diversos disolventes examinados, THF y CH₂Cl₂ resultaron ser los más adecuados para la reacción, mientras que éter dietílico o tolueno proporcionaron conversiones muy bajas.

Una vez fijadas las condiciones óptimas de arilación alílica (CuTC (10 mol%) como catalizador y THF como disolvente) se adicionaron distintos magnesianos a los 2-piridilsulfonilciclopentenos (tabla 2.8). Así, en estas condiciones la piridil sulfona **14** reaccionó con el bromuro de fenil magnesio generando el derivado diarilado **27** con un rendimiento del 98% (entrada 1). Buenos resultados, aunque con rendimientos algo inferiores, se obtuvieron en la reacción con aril magnesianos funcionalizados (entradas 2 y 3). Por otra parte, también se obtuvieron buenos resultados cuando se emplearon como sustratos los productos de doble arilación de Heck (compuestos **15**, **23** y **24**), permitiendo la formación de los productos triarilados con buen rendimiento químico (55-83%, entradas 4-6) y completa selectividad S_N2 .

Tabla 2.8. *Síntesis de derivados triarilados de ciclopenteno*

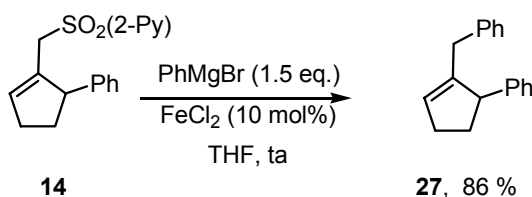


ent	sulfona	Ar ¹	R ²	Ar ³	rdto ^a
1	14	Ph	H	Ph	27 , 98%
2	14	Ph	H	(<i>p</i> -OMe)C ₆ H ₄	28 , 60%
3	14	Ph	H	(<i>p</i> -F)C ₆ H ₄	29 , 90%
4	15	Ph	Ph	Ph	30 , 83%
5	23	(<i>p</i> -OMe)C ₆ H ₄	Ph	(<i>p</i> -F)C ₆ H ₄	31 , 76%
6	24	(<i>m</i> -Br)C ₆ H ₄	Ph	(<i>p</i> -OMe)C ₆ H ₄	32 , 55%

a) En producto aislado tras cromatografía en columna.

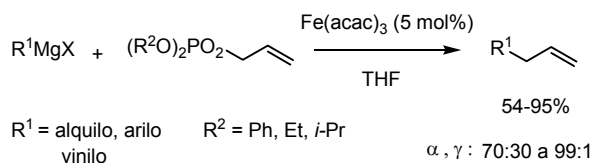
Por el contrario, no se observó evolución alguna cuando en lugar de magnesianos arílicos se empleó el bromuro de etil magnesio o el bromuro de vinil magnesio.

Finalmente, en esta reacción de sustitución alílica también se emplearon otros metales distintos de cobre, tales como complejos de níquel y hierro. Así mientras, que el Ni(acac)₂ no catalizó la sustitución alílica de la sulfona **14** con el bromuro de fenil magnesio, el FeCl₂ resultó ser muy efectivo, proporcionando una conversión casi total en el producto **27** tras 5 h a temperatura ambiente (esquema 2.46). Hasta donde nosotros conocemos, únicamente existía un precedente del uso de sales de hierro como catalizadores en sustituciones alílicas (actuando el grupo fosfonato como especie saliente).⁸⁷ En un futuro próximo se estudiará con mayor detalle este tipo de reacción catalizada por hierro.



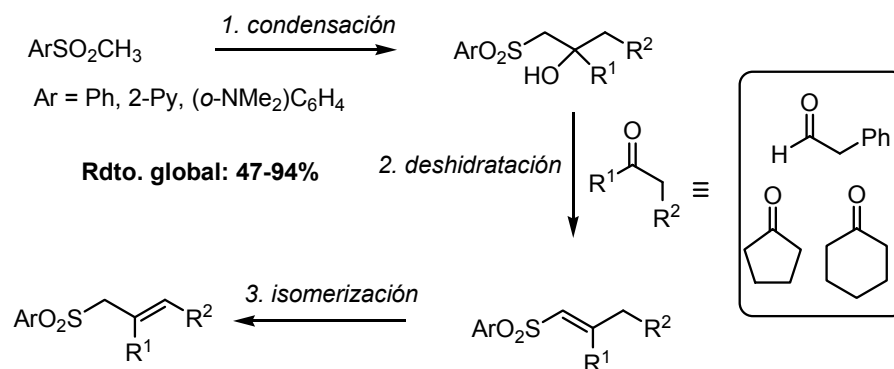
Esquema 2.46

87 A. Yanagisawa, N. Nombra, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 513.



2.8. Conclusiones

1) Se ha desarrollado un método eficaz de síntesis de alil aril sulfonas. Éstas han sido preparadas con buenos rendimientos (47-94%) siguiendo la siguiente secuencia sintética: condensación del carbanión de la metil aril sulfona con diferentes aldehídos, deshidratación de los alcoholes intermedios e isomerización de la vinil sulfona a la alil sulfona. No es necesaria la purificación cromatográfica de ninguno de los productos intermedios.

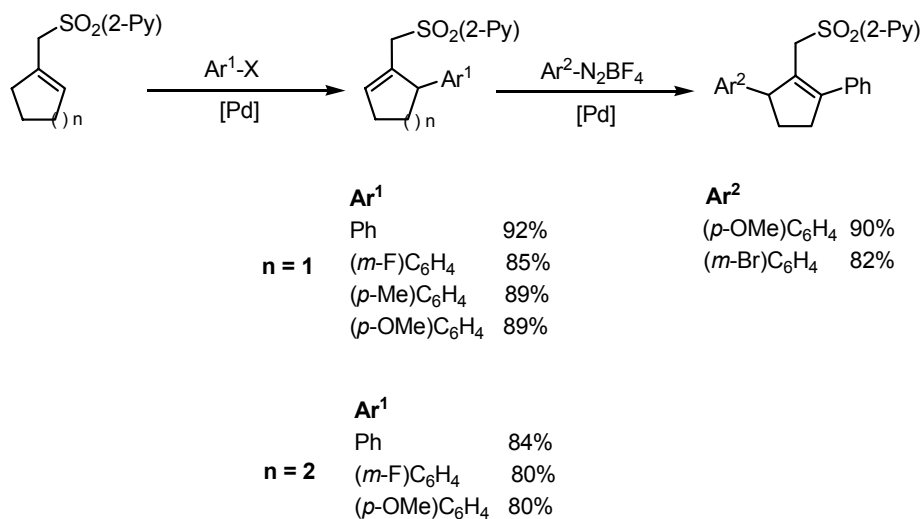


Condiciones de reacción: 1) i) $n\text{BuLi}$ (1.1 eq.), THF, -78°C . ii) cetona (1.1 eq.), 0°C .
 2) Et_3N (2 eq.), TFAA (1.2 eq.), DMAP (0.1 eq.), CH_2Cl_2 3) DBU (1 eq.), CH_2Cl_2

Esquema 2.47

2) Se ha estudiado la reacción de Heck de alil sulfonas cíclicas con haluros de arilo y especies referibles. Las sulfonas alílicas portadoras de un grupo 2-piridilo presentan una reactividad muy superior a sus análogas feniladas, generando con buenos rendimientos los productos monoarilados (80%-92%). En el caso de los derivados de cinco eslabones es posible realizar dos reacciones de Heck consecutivas, introduciendo dos arilos distintos en la estructura.

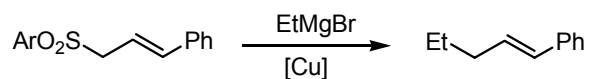
La gran reactividad de las 2-piridil sulfonas alílicas se atribuye a la existencia de un control por quelación entre el sustrato y el átomo de paladio a través del átomo de nitrógeno piridínico. **Estas reacciones representan los primeros ejemplos de reacción de Heck de alil sulfonas.**



Condiciones de reacción: 1) Ar¹-X (2 eq.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), Ag₂CO₃ (0.5 eq.), CH₃CN, 70 °C, 24h. 2) Ar²-N₂BF₄ (2 eq.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), Ag₂CO₃ (2 eq.), DMF, 120 °C, 24 h.

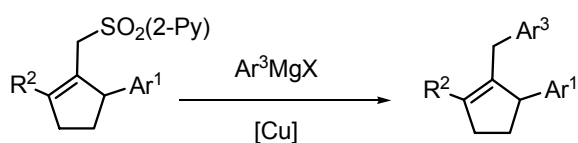
Esquema 2.48

3) Se ha estudiado la eliminación del grupo 2-piridilsulfonilo mediante reacción de acoplamiento alílico catalizado por cobre con reactivos de Grignard. En esta transformación la diferencia de reactividad entre las típicas alil fenil sulfonas y las 2-piridil sulfonas alílicas es todavía más dramática, puesto que mientras que las primeras son totalmente inertes las segundas han demostrado ser excelentes sustratos para la reacción de sustitución alílica (55-98% rdto).



Ar	tiempo (h)	conv (%)
Ph	20	54
(<i>o</i> -NMe ₂)C ₆ H ₄	20	30
2-Py	2	100

Condiciones de reacción: EtMgBr (1.2 eq.), Cu(OAc)₂·H₂O (5 mol%), CH₂Cl₂, ta

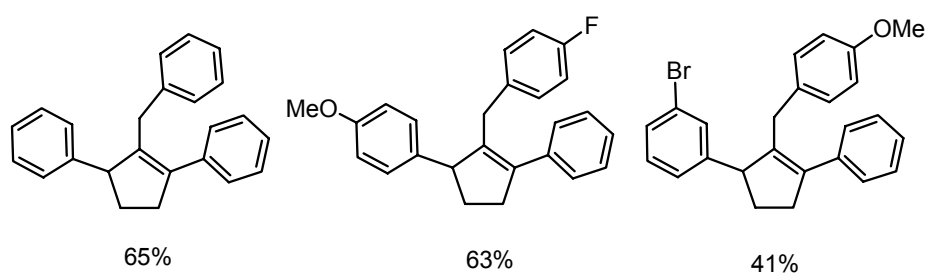


Ar ¹	R ²	Ar ³	rdto (%)
Ph	H	Ph	98
Ph	H	(<i>p</i> -OMe)C ₆ H ₄	60
Ph	H	(<i>p</i> -F)C ₆ H ₄	90
Ph	Ph	Ph	83
(<i>p</i> -OMe)C ₆ H ₄	Ph	(<i>p</i> -F)C ₆ H ₄	76
(<i>m</i> -Br)C ₆ H ₄	Ph	(<i>p</i> -OMe)C ₆ H ₄	55

Condiciones de reacción: Ar³MgX (1.5 eq.), CuTC (10 mol%), THF, ta, 24 h

Esquema 2.49

4) Esta secuencia a partir de vinil sulfonas coordinantes, basada en un proceso de diarilación catalizado por paladio y acoplamiento alílico de reactivos de Grignard catalizado por cobre, permite la creación de 3 enlaces C-C con formación regiocontrolada de cicloalquenos polisustituídos con gran congestión estérica.



Esquema 2.50

CAPÍTULO 3

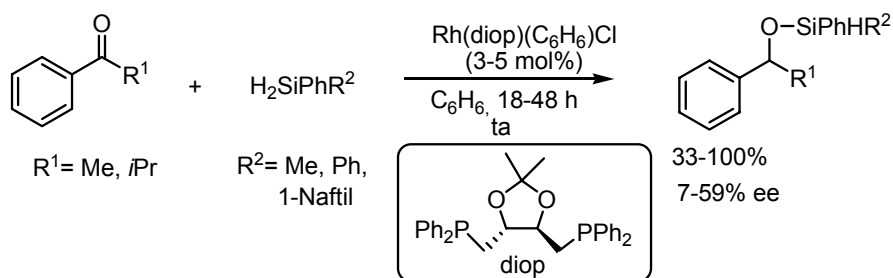
HIDROSILILACIÓN ASIMÉTRICA DE SULFONAS α,β - INSATURADAS β,β -DISUSTITUIDAS

3.1. Hidrosililación conjugada asimétrica de aceptores de Michael

3.1.1. Introducción

La reacción de hidrosililación consiste en la adición de un hidrosilano a un enlace múltiple bajo catálisis por complejos de metales de transición.⁸⁸ La utilización de ligandos quirales en esta transformación ha permitido el desarrollo de variantes asimétricas altamente eficaces.

Desde que Kagan y col. publicaran en 1973 el primer antecedente sobre hidrosililación asimétrica de cetonas e iminas proquirales utilizando el sistema catalítico Rh(I)/DIOP (esquema 3.1),⁸⁹ se ha realizado un extraordinario esfuerzo en el desarrollo de catalizadores quirales eficientes, capaces de ser aplicados a la producción industrial de alcoholes y aminas enriquecidas enantioméricamente. Una de las mayores ventajas de este proceso estriba en que las condiciones de reacción son extremadamente suaves, en comparación con otros métodos de reducción como la hidrogenación catalítica. Sin embargo, la mayoría de los catalizadores quirales basados en Rh desarrollados hasta la fecha padecen una fuerte limitación económica, lo que los ha alejado de su aplicación industrial a gran escala.⁹⁰



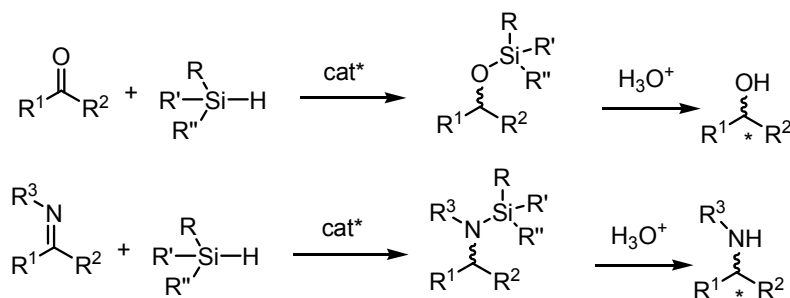
88 (a) T. Hiyama, T. Kusumoto en *Comprehensive organic synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, eds.; Pergamon: Oxford, 1991; vol. 8. (b) I. Ojima en *The chemistry of organic silicon compounds*; S. Patai, Z. Rappoport, eds.; John Wiley: Chichester, 1989; cap. 25. (c) C. Eaborn, B. W. Bott en *Organometallic compounds of the group IV elements*; A. G. MacDiarmid, Ed.; Marcel Dekker: New York, 1968, vol. 1. (d) B. Marciniak en *Comprehensive handbook on hydrosilylation*; Pergamon: Oxford, 1992.

89 (a) N. Langlois, T. P. Dang, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 49, 4865. (b) W. Dumont, J.-C. Poulin, T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8295.

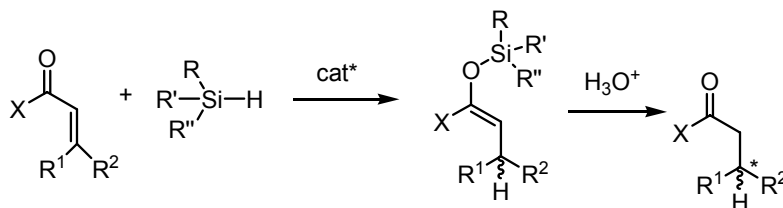
90 (a) H. Nishiyama en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Cap. 63. (b) S. Itsuno, en *Organic Reactions*, Vol. 52; L. A. Paquette, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998, 440. (c) J.-F. Carpentier, V. Bette, *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 913. (d) R. Noyori en *Asymmetric catalysis in organic synthesis*; Wiley-VCH: New York, 1994.

Durante los años 90 se descubrieron nuevos catalizadores metálicos de titanio,⁹¹ zinc,⁹² cobre⁹³ y estaño,⁹⁴ capaces de reducir de manera altamente enantioselectiva cetonas e iminas. Otro aspecto muy interesante fue el descubrimiento de que ciertos catalizadores de cobre permitían extender la aplicación de la hidrosililación de cetonas e iminas (reducción 1,2) a la reducción asimétrica de dobles enlaces conjugados. El siguiente esquema refleja esta estrategia.

Reducción 1,2



Reducción 1,4

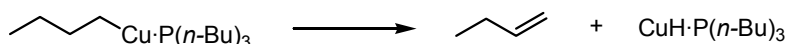


Esquema 3.2

- 91 (a) J. Yun, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5640. (b) R. L. Halterman, T. M. Ramsey, Z. Chen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2642. (c) H. Imma, M. Mori, T. Nakai, *Synlett* **1996**, 1229.
- 92 H. Mimoun, J. Y. Laumer, L. Giannini, R. Scopelliti, C. Floriani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6158.
- 93 (a) H. Brunner, W. Miehl, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 275, C17. (b) B. H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, A. Lower, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 121, 8779.
- 94 N. Lawrence, S. M. Bushell, *Tetrahedron. Lett.* **2000**, 41, 4507.

3.1.2. Hidrosililación conjugada de compuestos carbonílicos α,β -insaturados catalizada por cobre

En el año 1844 Wurtz caracterizó una especie de hidruro de Cu(I) como un sólido rojo-marrón,⁹⁵ encontrándose entre los primeros hidruros metálicos que han sido adecuadamente documentados. No obstante, su potencial como reactivo en síntesis orgánica no suscitó mucho interés, debido a su inestabilidad. Ya en 1970 Whitesides demostró que los hidruros de cobre se podían formar fácilmente mediante β -eliminación de un alquil cobre, siendo mucho más estables los hidruros de cobre coordinados con fosfinas (esquema 3.3).⁹⁶



Esquema 3.3

El primer complejo CuH-fosfina se describió en 1971 por Osborn y col.^{97a} La estructura hexamérica de este complejo, $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$, se estableció inequívocamente por difracción de rayos X un año después.^{97b} Estas formas estabilizadas de hidruro de cobre se empezaron a utilizar como reductores estequiométricos de alquenos conjugados a finales de los años 80. En 1988 Stryker y col.⁹⁸ describieron la reducción conjugada altamente regioselectiva de diversos compuestos carbonílicos α,β -insaturados, incluidos cetonas, ésteres y aldehídos, utilizando el complejo de Osborn $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ en presencia de hidrógeno. Las excelentes propiedades de este reactivo (condiciones suaves de reacción, compatibilidad de grupos funcionales...), hicieron que fuera nombrado reactivo del año en 1991, siendo actualmente comercial y conocido como reactivo de Stryker.

En 1989 el propio Stryker introdujo una mejora en el método al utilizar una cantidad catalítica de $[(\text{PPh}_3)\text{CuH}]_6$.⁹⁹ Sin embargo, el proceso requería altas

95 (a) A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.* **1844**, 11, 250. (b) H. Muller, A. Bradley, *J. Chem. Soc.* **1926**, 1669.

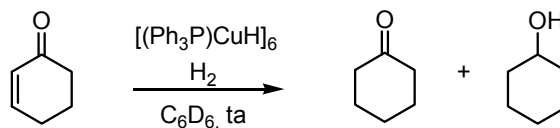
96 G. M. Whitesides, E. R. Stredronsky, C. P. Casey, J. SanFilippo, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1426.

97 (a) S. A. Bezman, M. R. Churchill, J. A. Osborn, J. Wormald, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2063. (b) M. R. Churchill, S. A. Bezman, J. A. Osborn, J. Wormald, *Inorg. Chem.* **1972**, 11, 1818.

98 W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 291.

99 W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8818.

presiones de hidrógeno (500-1000 psi), lo que daba lugar en muchas ocasiones a productos de sobre-reducción (esquema 3.4).



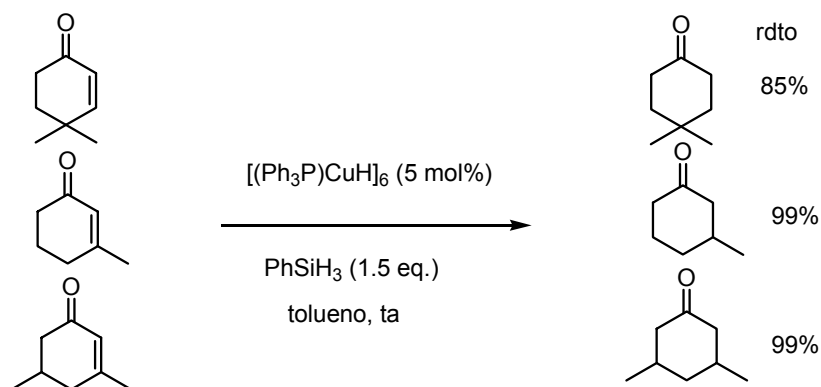
1000 psi H ₂ ,	5 h,	0.16 eq Ph ₃ P/Cu	34:66
1700 psi H ₂ ,	13 h,	0.16 eq Ph ₃ P/Cu	0:100
1000 psi H ₂ ,	5 h,	6 eq. Ph ₃ P/Cu	70:30
200 psi H ₂ ,	1 h,	6 eq. Ph ₃ P/Cu	91:9

Esquema 3.4

Una solución a este problema apareció una década después, cuando Mori y col. describieron la utilización de hidrosilanos como agentes de donación de hidrógeno en sustitución del hidrógeno gas.¹⁰⁰ La reacción de reducción conjugada con el sistema silano/Cu transcurre en condiciones muy suaves dada la facilidad con la que los hidrosilanos transmetalán con enolatos de cobre (esquema 3.5). También han sido utilizados hidruros de aluminio y de estaño en combinación con sales de cobre para reducir sistemas conjugados.¹⁰¹ No obstante, los hidruros de estaño presentan una elevada toxicidad, por lo que se prefiere emplear hidrosilanos.

100 Para reducciones conjugadas promovidas por cobre, véase: (a) A. Mori, A. Fujita, H. Kajiro, Y. Nishihara, T. Hiyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 2159. (b) A. Mori, A. Fujita, H. Kajiro, Y. Nishihara, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4573. Para un ejemplo de utilización de cobre catalítico, véase: (c) B. H. Lipshutz, J. Keith, P. Papa, R. Vivian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4627

101 (a) M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, A. Yamashita, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3180. (b) D. Masure, P. Coutrot, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 226, C55. (c) T. Tsuda, H. Satomi, T. Hayashi, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 439. (d) B. H. Lipshutz, C. S. Ung, S. Sengupta, *Synlett* **1989**, 64.

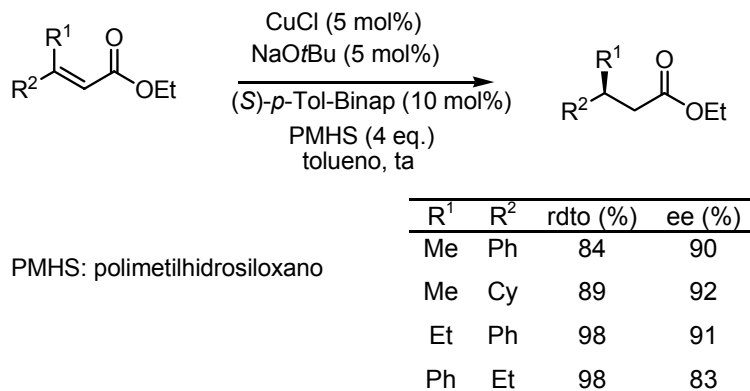


Esquema 3.5

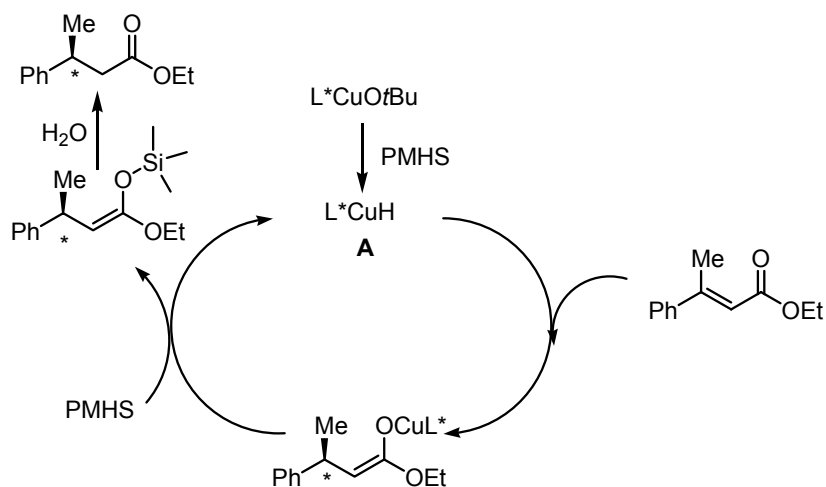
3.1.3. Hidrosililación catalítica asimétrica de compuestos carbonílicos α,β -insaturados y otros aceptores de Michael

El primer precedente de reducción conjugada asimétrica con el sistema silano/Cu fue descrito por Buchwald en 1999.¹⁰² La reacción de ésteres α,β -insaturados β,β -disustituidos con una cantidad catalítica del sistema $\text{CuCl}/(S)\text{-}p\text{-Tol-Binap}/\text{NaOt-Bu}$ (5 mol%) en presencia de un exceso de polimetilhidrosiloxano (4 eq.) proporcionó con excelentes rendimientos (hasta 98%) y excesos enantioméricos (hasta 91% ee) los correspondientes ésteres saturados (esquema 3.6).

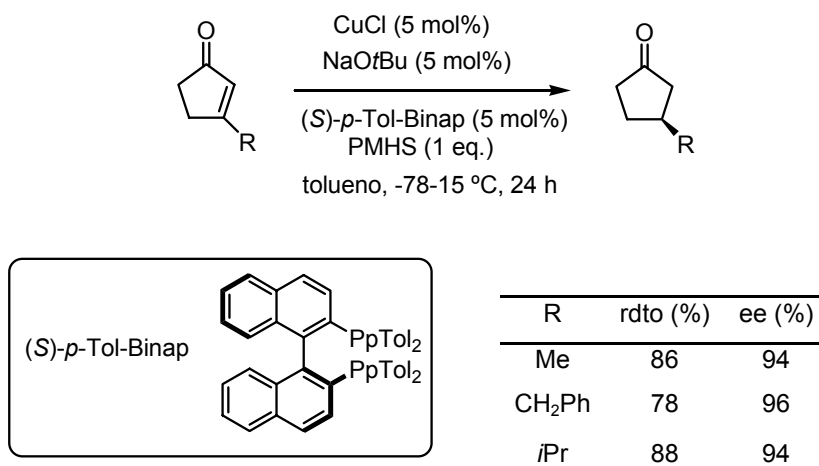
102 D. H. Appella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473.

**Esquema 3.6**

Los autores proponen que el ciclo catalítico transcurre a través del hidruro de cobre quiral (*p*-Tol-Binap)CuH (**A**), como intermediario clave del proceso. Este catalizador activo **A** se generaría por metátesis σ entre (*p*-Tol-Binap)CuOt-Bu y PMHS. A continuación tendría lugar la reducción asimétrica conjugada, generando un enolato de cobre intermedio, que experimentaría la reacción de transmetalación con PMHS, produciendo acetal de sililcetena y regenerando el hidruro de cobre. La hidrólisis final del acetal de cetena da lugar al éster saturado con el centro estereogénico formado en posición β (esquema 3.7).

**Esquema 3.7**

Posteriormente los mismos autores aplicaron esta metodología al caso de enonas cíclicas sustituidas en β .¹⁰³ El sistema catalítico CuCl/(*S*)-*p*-Tol-Binap/NaOt-Bu (5 mol%) en presencia de PMHS permitió la preparación de cetonas cíclicas sustituidas en β con altos rendimientos (82-91%) y excelentes excesos enantioméricos (hasta 98% ee) (esquema 3.8). La única diferencia significativa respecto a la reducción de ésteres α,β -insaturados fue que en el caso de las enonas se utilizó únicamente 1 equivalente de PMHS para evitar la reducción posterior a alcohol.

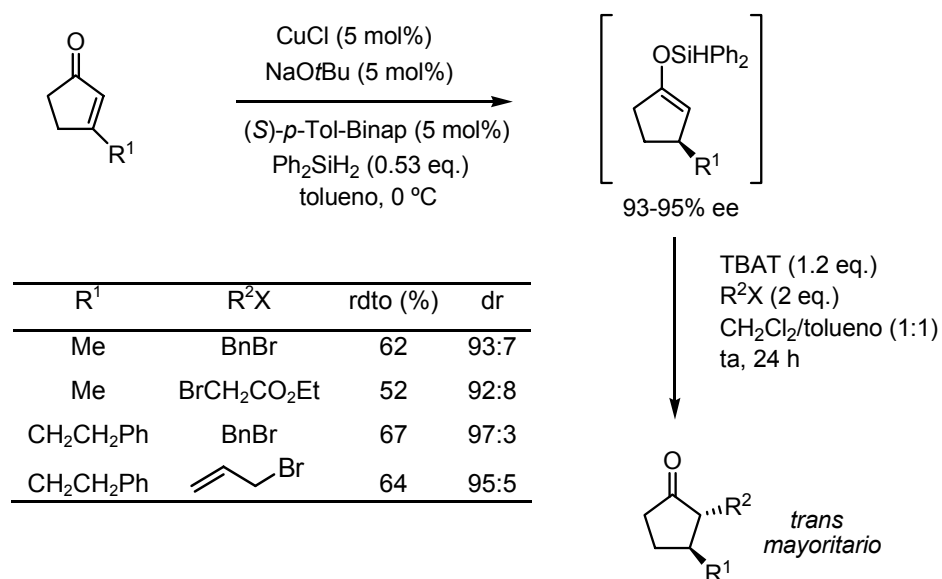


Esquema 3.8

En el año 2001 Buchwald y Yun estudiaron el potencial sintético de los silil enol éteres intermedios. Éstos pueden reaccionar *in situ*, añadiendo un agente alquilante en presencia de trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio (TBAT), para producir ciclopentanonas α,β -disustituidas con buena diastereoselectividad *trans* (esquema 3.9).¹⁰⁴

103 Y. Moritani, D. H. Appella, V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6797.

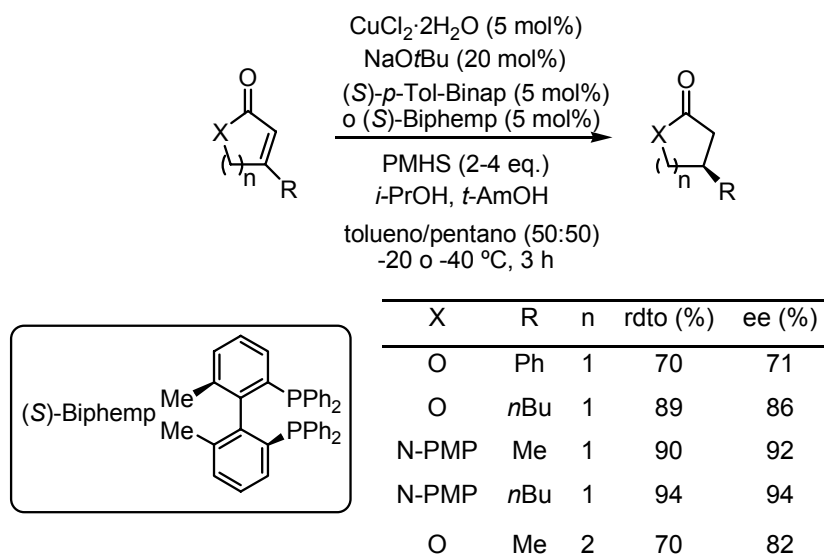
104 J. Yun, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1129.



Esquema 3.9

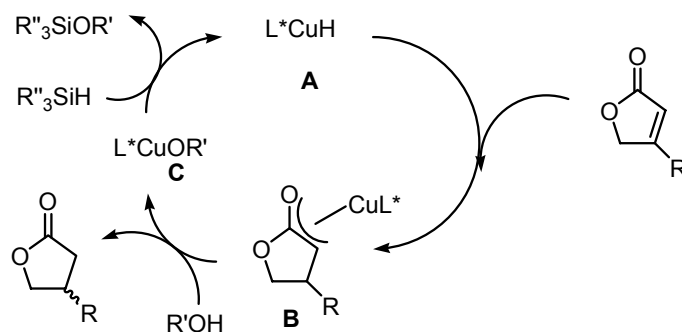
Como extensión lógica de este procedimiento, poco después (año 2003) se describió la reducción conjugada asimétrica de lactonas y lactamas α,β -insaturadas (esquema 3.10).¹⁰⁵ Se obtuvieron excesos y rendimientos similares a los de la reducción de ésteres insaturados, aunque esta vez usando como fuente de cobre $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

105 G. Hughes, M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11253.



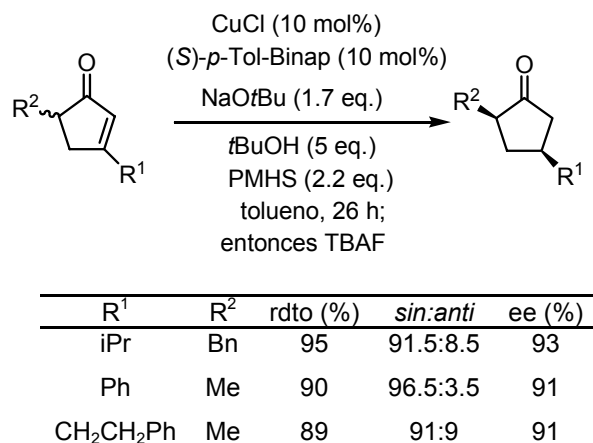
Esquema 3.10

En este estudio se encontró que la presencia de alcoholes ($i\text{PrOH}$ o $t\text{AmOH}$) aceleraba notablemente el proceso. Para explicar este comportamiento los autores proponen que el alcohol protonaría el enolato de cobre intermedio **B**, generando directamente la lactona (o lactama) y el alcóxido de cobre intermedio **C**, que regeneraría rápidamente el hidruro de cobre inicial **A** por reacción con el hidrosilano (esquema 3.11).



Esquema 3.11

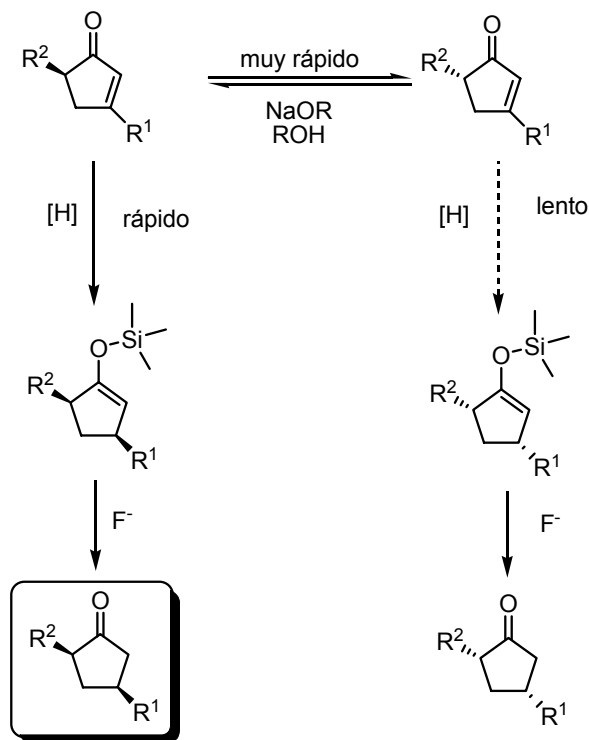
También el grupo de Buchwald ha descrito la resolución cinética dinámica de ciclopentenonas 3,5-dialquílicas por medio de una reducción conjugada asimétrica, generando dos centros estereogénicos no adyacentes con elevada diastereo- y enantioselectividad (esquema 3.12).¹⁰⁶



Esquema 3.12

En el esquema 3.13 se resume el fundamento de esta elegante reacción de resolución cinética dinámica. El proceso se basa en la rápida epimerización de la posición enolizable C-5 de la ciclopentenona inicial en presencia de NaOt-Bu/*t*-BuOH, acoplada a la rápida reacción de hidrosililación asimétrica de una de las ciclopentenonas enantioméricas.

106 V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2892.

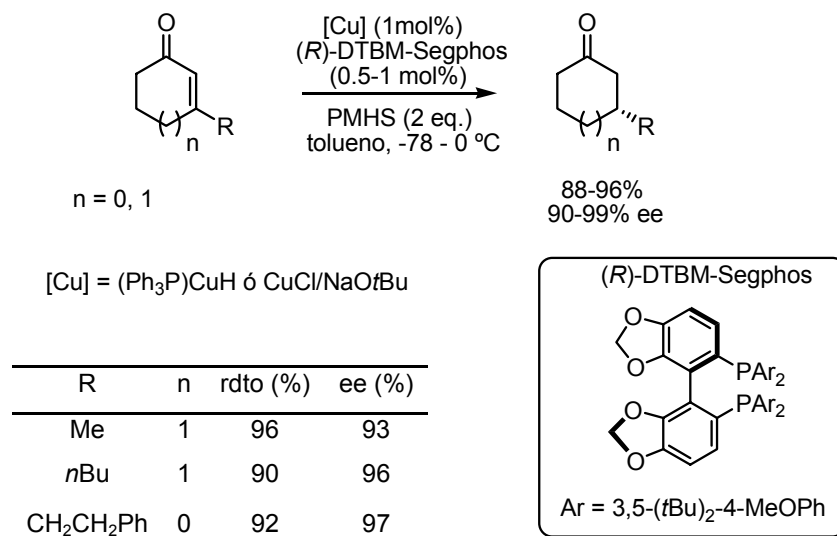


Esquema 3.13

El grupo de Lipshutz encontró, empleando el ligando quiral DTBM-Segphos, una especie de hidruro de cobre muy reactiva, capaz de hidrosilar cetonas heteroaromáticas de forma altamente enantioselectiva.¹⁰⁷ Más tarde, este grupo empleó este mismo ligando para hidrosilar enonas cíclicas con mayores niveles de inducción asimétrica que los descritos por el grupo de Buchwald. El procedimiento consistió en la utilización de $(Ph_3P)CuH$ preformado, o CuH generado *in situ* a partir de $CuCl/NaOt-Bu$ (1 mol%) y cantidades estequiométricas de PMHS en presencia de DTBM-Segphos (0,1-0,5 mol%) como ligando (esquema 3.14).¹⁰⁸

107 B. H. Lipshutz, A. Lower, K. Noson *Org. Lett.* **2002**, 4, 4045.

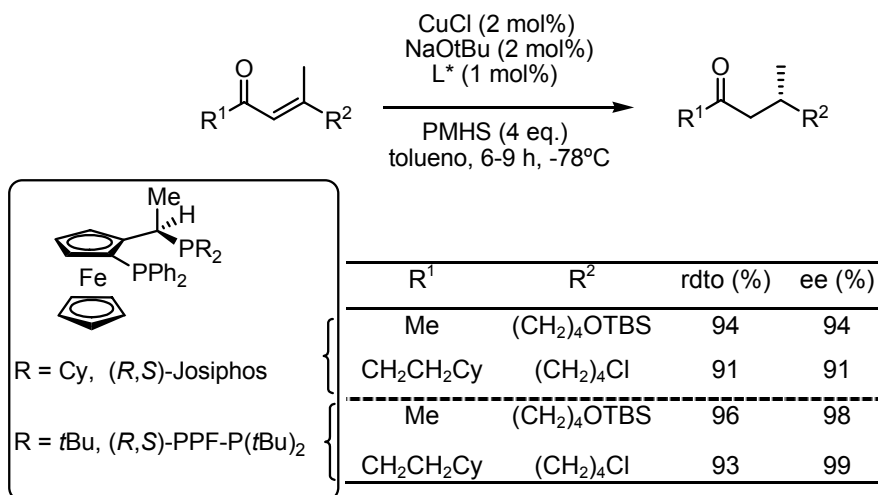
108 B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, T. B. Peterson, P. Papa, A. A. Lover, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1273.



Esquema 3.14

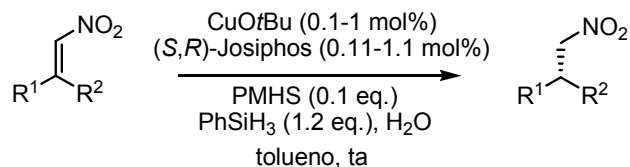
En lo que se refiere a la hidrosililación conjugada de enonas acíclicas, el grupo de Lipshutz también ha descrito un procedimiento muy efectivo.¹⁰⁹ Usando el sistema catalítico CuCl/NaOt-Bu se ensayaron una amplia variedad de ligandos quirales. Los mejores resultados se obtuvieron con ligandos con estructura ferrocénica, como Josiphos, que fueron muy superiores a los ligandos con quiralidad axial habitualmente utilizados hasta ahora, como Binap, Tol-Binap o Segphos (esquema 3.15).

109 B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4789.

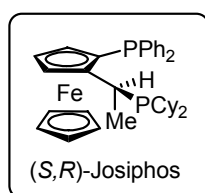


Esquema 3.15

En el año 2003 Carreira y Czekelius describieron la reducción enantioselectiva de nitroalquenos β,β -disustituidos.¹¹⁰ Las condiciones óptimas para este proceso implican la utilización de la combinación de silanos PMHS (0.1 equivalente) y PhSiH₃ (1.2 equivalentes) y subsiguiente adición de agua (1.2 equivalentes). En estas condiciones se han obtenido rendimientos (55–94%) y excesos enantioméricos de moderados a buenos (66–94% ee). En presencia de Tol-Binap o Josiphos la cantidad de catalizador puede reducirse a tan sólo 0.1 mol % (esquema 3.16).



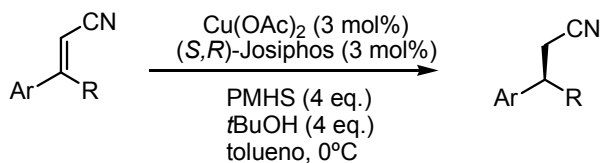
110 (a) C. Czekelius, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4793. (b) C. Czekelius, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4575.



R ¹	R ²	rdto (%)	ee (%)
Ph	Me	77	88
Ph	Et	86	92
2-Py	Me	55	72
2-Fur	Me	72	90

Esquema 3.16

En esta misma dirección Yun y col. han publicado muy recientemente la reducción conjugada enantioselectiva de nitrilos α,β -insaturados β,β -disustituidos.¹¹¹ El proceso catalizado por el sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{Josiphos}$ da lugar a nitrilos quirales con excelentes rendimientos (88-98%) y enantioselectividades (65-99% ee) (esquema 3.17).



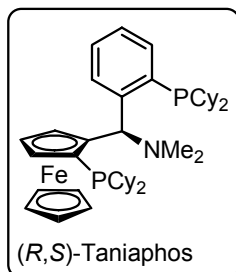
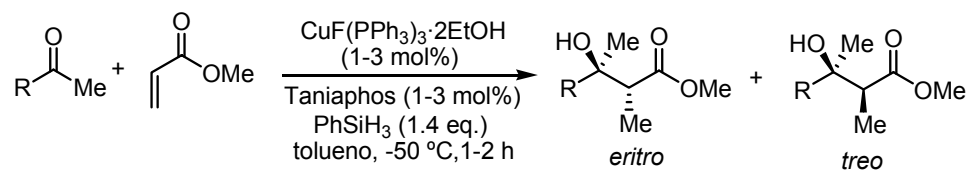
Ar	R	rdto (%)	ee (%)
(p-Cl)C ₆ H ₄	Me	92	97
Ph	Et	88	98
2-Py	Me	96	65

Esquema 3.17

Por último, también muy recientemente, Riant y col. han descrito la condensación aldólica reductiva asimétrica entre el acrilato de metilo y metil cetonas aromáticas en presencia del sistema $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3/\text{Taniaphos}$.¹¹² La reacción entre el enolato de cobre intermedio con la metil cetona proporciona mayoritariamente el aldol eritro con elevada enantioselectividad (esquema 3.18).

¹¹¹ D. Lee, D. Kim, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2785.

¹¹² J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche, O. Riant *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1292.



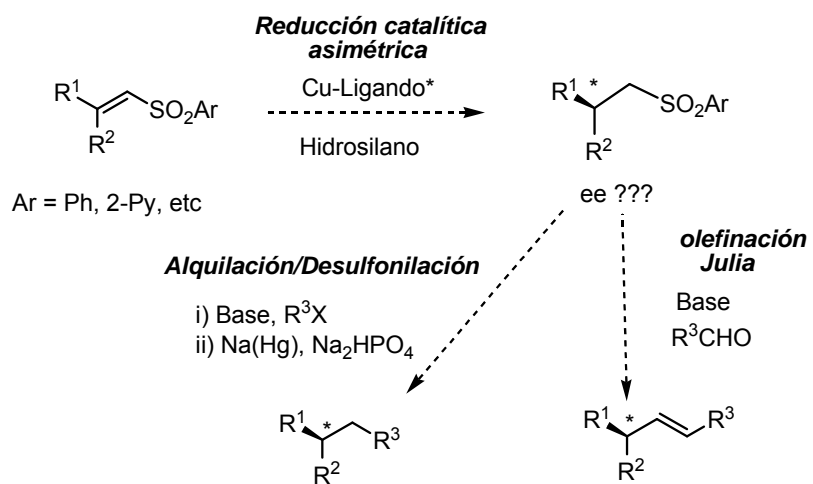
R	rdto (%)	<i>eritro:treo</i>	ee <i>eritro</i> (%)
Ph	98	92:8	72
(<i>p</i> -F)C ₆ H ₅	88	91:9	73
(<i>p</i> -OMe)C ₆ H ₅	31	92:8	56
2-Tiofeno	94	96:4	15

Esquema 3.18

3.1.4. Planteamiento y objetivos

Según se deduce del punto anterior la reacción de hidrosililación asimétrica de alquenos conjugados es una reacción muy general y de gran interés, que se ha desarrollado rápidamente en los últimos años. Sin embargo, es interesante destacar que, a pesar de la versatilidad sintética de las sulfonas, la reacción de hidrosililación asimétrica de vinil sulfonas es todavía un proceso por descubrir.

Este es precisamente el objetivo del presente capítulo de esta Tesis Doctoral. Para llevar a buen puerto este objetivo, teniendo en cuenta los numerosos precedentes de nuestro grupo sobre utilización de vinil sulfonas en reacciones catalizadas por metales de transición, se pondrá especial atención en el caso de sulfonas potencialmente coordinantes del metal de transición (por ejemplo 2-piridil vinil sulfonas). En caso de tener éxito en el proceso de reducción asimétrica, la sulfona quiral resultante debería ser de gran utilidad en la formación posterior de enlaces C-C o C=C mediante alquilación/desulfonilación o olefinación tipo Julia, respectivamente. (esquema 3.19).

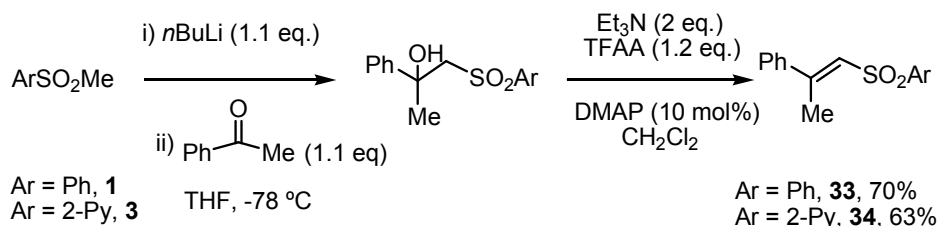


Esquema 3.19

3.2. Influencia de la sustitución en la sulfona

3.2.1. Síntesis de las fenil y 2-piridil vinil sulfonas modelo

En primer lugar se prepararon como sustratos modelo las dos vinil sulfonas arílicas **33** y **34** portadoras de un grupo fenilo y un grupo 2-piridilo unido al azufre, respectivamente. Estas vinil sulfonas se sintetizaron fácilmente en dos pasos a partir de las aril metil sulfonas **1** y **3** mediante condensación de los α -sulfonil carbaniones con acetofenona y posterior deshidratación formal del alcohol resultante (TFAA/Et₃N/DMAP). El proceso es completamente estereoselectivo, conduciendo exclusivamente a la vinil sulfona de configuración *E* (esquema 3.20).



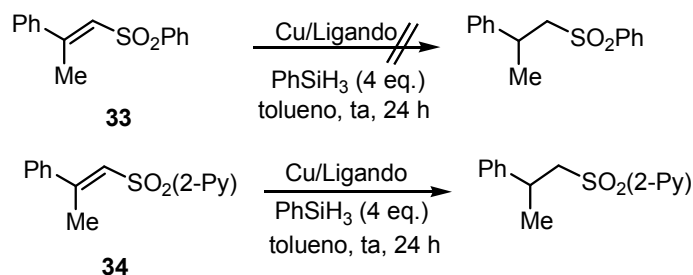
Esquema 3.20

3.2.2. Reactividad de las fenil y 2-piridil vinil sulfonas modelo en la reacción de hidrosililación catalizada por cobre

Para comprobar la influencia de la sustitución en el grupo sulfonilo se sometieron ambos sustratos a diversas condiciones de hidrosililación, utilizando distintas fuentes de cobre (Cu(OAc)₂·2H₂O, CuF(PPh₃)₃·2MeOH y CuCl/tBuONa) y dos ligandos quirales (Binap, Josiphos). Empleando las mismas condiciones de reacción para ambas sulfonas, en todos los casos se observó que la vinil sulfona **33** permanecía inalterada, recuperando totalmente el material de partida tras 24 h de reacción. Por el contrario, la vinil sulfona de piridina **34** sí reaccionó con las tres fuentes de cobre empleadas. Este estudio inicial demostró que al igual que en la adición de ácidos borónicos a vinil sulfonas catalizada por rodio,^{38r,s} la presencia del grupo 2-piridina es esencial para que la reacción tenga lugar. Por

38 (r) P. Mauleon, J. C. Carretero *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195. (s) P. Mauleon, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961.

tanto, el papel de la piridina es crucial para que la reducción tenga lugar. Esta diferencia tan dramática de reactividad entre fenil y 2-piridil sulfonas tiene probablemente su origen en la capacidad del grupo piridilo para coordinar al metal de transición, favoreciendo el proceso de transferencia de hidruro al doble enlace.



Sustrato ^a	Cobre	Ligando	Conversión (%)
33	Cu(OAc) ₂ ·2H ₂ O	Binap	0
33	CuF(PPh ₃) ₃ ·2MeOH	Josiphos	0
33	CuCl/tBuONa	Binap	0
34	Cu(OAc) ₂ ·2H ₂ O	Binap	40
34	CuF(PPh ₃) ₃ ·2MeOH	Josiphos	100
34	CuCl/tBuONa	Binap	80

a) Condiciones de reacción: Cu/L* (5 mol%), PhSiH₃ (4 eq.), tolueno, ta, 24 h

Esquema 3.21

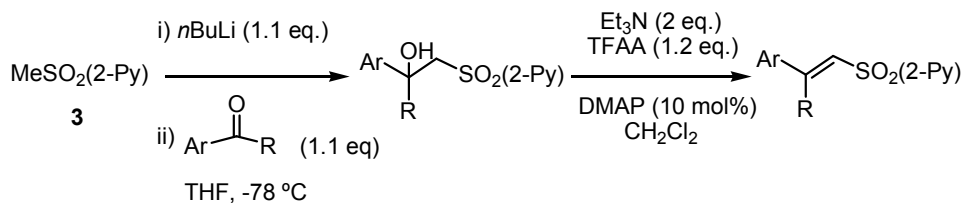
3.2. Hidrosililación asimétrica de 2-piridil vinil sulfonas

3.2.1. Síntesis de 2-piridil vinil sulfonas

Una vez demostrada la superioridad del grupo 2-piridilsulfonilo, se procedió a sintetizar una amplia batería de 2-piridil vinil sulfonas que permitieran desarrollar la variante asimétrica de la reacción de hidrosililación asimétrica, así como determinar su alcance estructural. Para ello se utilizó el mismo procedimiento desarrollado para el sustrato modelo, consistente en la condensación del

carbanión de la 2-piridil metil sulfona (**3**) con la cetona correspondiente y posterior deshidratación (tabla 3.1).

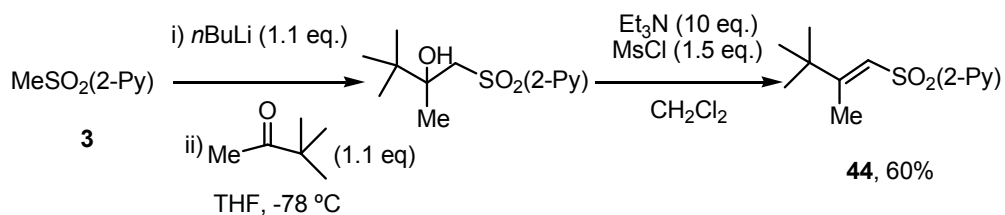
Tabla 3.1. Síntesis de las 2-piridil vinil sulfonas



ent	Ar	R	sulfona	rdto (%) ^a
1	(<i>p</i> -MeO)C ₆ H ₄	Me	35	69
2	(<i>p</i> -NO ₂)C ₆ H ₄	Me	36	66
3	(<i>p</i> -Br)C ₆ H ₄	Me	37	61
4	(<i>p</i> -CF ₃)C ₆ H ₄	Me	38	51
5	(<i>o</i> -Me)C ₆ H ₄	Me	39	44
6	(<i>o</i> -Br)C ₆ H ₄	Me	40	45
7	2-Naftil	Me	41	59
8	Ph	Et	42	56 ^b

a) En producto aislado tras cromatografía en columna. b) rdto. ambos isómeros: 29% *E* + 27% *Z*.

Todas las β -arilsulfonas sintetizadas se obtuvieron con un rendimiento de moderado a bueno (44-69% para los dos pasos). En el caso de la reacción con acetofenonas (entradas 1-7) la reacción fue completamente *E*-estereoselectiva. Sin embargo, la reacción con propiofenona (entrada 8) prácticamente proporcionó una mezcla 1:1 de los isómeros *E/Z* separables por columna cromatográfica. La configuración *E* de estas vinil sulfonas se estableció inequívocamente en varios casos a partir del efecto NOE observado entre el hidrógeno olefínico y los protones *orto* del anillo aromático (figura 3.1).



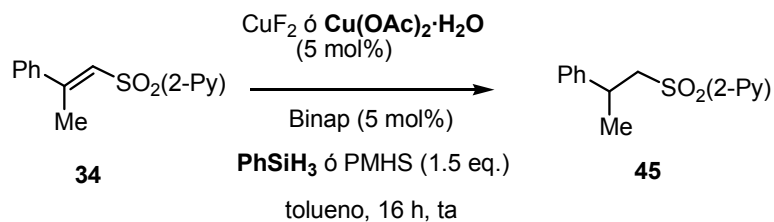
Esquema 3.23

Todas las piridil vinil sulfonas sintetizadas son algo inestables, experimentando una lenta isomerización a las correspondientes alil sulfonas (termodinámicamente más estables) a temperatura ambiente.⁹ Por ello, es importante utilizarlas poco después de su preparación. No obstante, se pueden conservar durante varias semanas a baja temperatura (-20°C) sin sufrir alteración.

3.3.2. Reacción modelo: optimización de las condiciones de reacción

Se eligió la vinil sulfona **34** como sustrato modelo para la optimización de las diversas condiciones de reacción (hidrosilano, catalizador metálico, ligando quiral, disolvente...). Por otra parte, en cuanto a la ejecución experimental de la reacción, en la bibliografía se puede observar que cada autor sigue un procedimiento distinto a la hora de llevar a cabo la hidrosililación asimétrica, principalmente en lo que se refiere a tiempos de formación del complejo quiral de cobre, orden de adición de los reactivos y tratamiento del bruto de reacción. En un principio nosotros decidimos añadir primero la sal metálica y el ligando quiral para preformar la especie catalítica quiral y, a los 30 minutos, añadir el hidrosilano y el sustrato. Siguiendo este protocolo realizamos una primera aproximación con dos fuentes metálicas (CuF_2 y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y dos hidrosilanos (PMHS y PhSiH_3). En el esquema 3.24 se recogen estos resultados iniciales.

9 N. Simpkins, *Sulphones in organic synthesis*, Pergamon Press, Oxford, 1993.



[Cu]	Silano	conversión (%) ^a
CuF ₂	PMHS	< 5%
CuF ₂	PhSiH ₃	< 10%
Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	PMHS	< 5%
Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	PhSiH ₃	40%

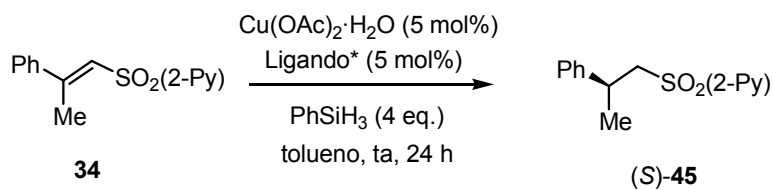
a) Conversión obtenida por integración a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

Esquema 3.24

De estos primeros ensayos solamente con la combinación Cu(OAc)₂·H₂O/PhSiH₃ se observó un avance significativo de la reacción (40% de conversión tras 16 h), mientras que el polímero PMHS resultó casi inerte como fuente de hidruro.

Por tanto, llevamos a cabo a continuación un estudio de diferentes ligandos quirales en combinación con el sistema Cu(OAc)₂·H₂O/PhSiH₃ en tolueno como disolvente. En la tabla 3.2 se muestran estos resultados.

Tabla 3.2. *Influencia del ligando quiral en la reacción modelo catalizada por Cu(OAc)₂·H₂O*



ent ^a	ligando	conv (%) ^b	ee (%) ^c
1	(<i>R</i>)-Binap	55	90
2	(<i>R</i>)-Tol-Binap	--	--
3	(<i>S,S</i>)-Norphos	> 98	-8
4	(<i>S</i>)-Phanephos	45	8
5	Josiphos I	20	66
6	Fesulphos	30	0
7	Taniaphos I	60	43
8	Mandyphos II	50	0

a) Condiciones de reacción: Cu(OAc)₂·H₂O/Ligando (5 mol%), PhSiH₃ (4 eq.) tolueno (0.07 M), 25 °C, 24 h; procedimiento: formación del complejo quiral de cobre durante 30 min y adición del silano y sustrato.
b) Conversión obtenida por integración a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC (columna IA)

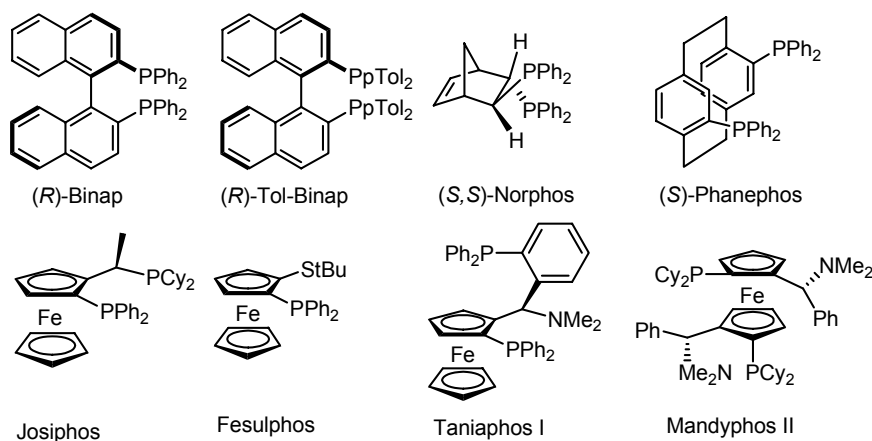


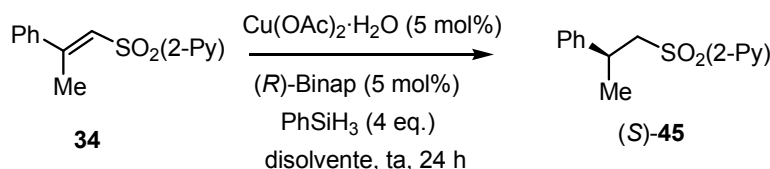
Figura 3.2

Lamentablemente ninguno de los ligandos quirales empleados proporcionó simultáneamente una buena reactividad y una elevada inducción asimétrica. Así, el (*R*)-Binap fue el ligando que dio lugar a la mejor enantioselectividad (90% ee) pero la conversión fue moderada (55%) (entrada 1). Por otra parte, no se observó reacción en el caso del ligando (*R*)-*p*-Tol-Binap (entrada 2), mientras que con la difosfina (*S,S*)-Norphos se alcanzó una conversión total pero

proporcionó el producto prácticamente racémico (8% ee) (entrada 3). Con el resto de ligandos, incluidos los de estructura ferrocénica (entradas 5-8), tanto la reactividad como la enantioselectividad fueron insatisfactorias.

En este punto se hizo un barrido de disolventes utilizando el mejor sistema catalítico encontrado hasta el momento, (*R*)-Binap/Cu(OAc)₂·H₂O.

Tabla 3.3. Influencia del disolvente en la reacción modelo catalizada por Binap/Cu(OAc)₂·H₂O



ent.	disolvente	conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	Tolueno	55	90
2	Dioxano	62	83
3	THF	55	64
4	Acetonitrilo	31	77
5	DMSO	0	0
6	CH ₂ Cl ₂	0	0

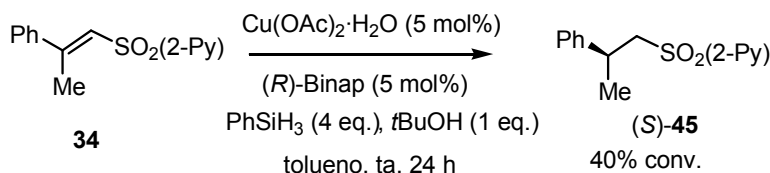
a) Condiciones de reacción: Cu(OAc)₂·H₂O/binap (5 mol%), PhSiH₃ (4 eq.) disolvente (0.07 M), 25 °C, 24 h; procedimiento: formación del complejo quiral de cobre durante 30 min y adición del silano y sustrato.
 b) Conversión obtenida por integración a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC (columna IA)

Como se indica en la tabla 3.3 el disolvente juega un papel muy importante. Así, por ejemplo, determinados disolventes inhiben totalmente el proceso, como el DMSO o el CH₂Cl₂ (entradas 5 y 6). Por otra parte, ningún disolvente mejoró los niveles de inducción obtenidos en tolueno (entrada 1), aunque el dioxano resultó ser algo más reactivo pero menos enantioselectivo (entrada 2).

Con intención de mejorar la reactividad del sistema aumentamos la cantidad de hidrosilano. Sin embargo, cantidades mayores de 4 equivalentes no incrementan la conversión del proceso. También se utilizó como fuente de hidruro

combinaciones de PhSiH_3 y PMHS en distintas cantidades, resultando en todos los casos conversiones inferiores a obtenida utilizando PhSiH_3 como único hidrosilano.

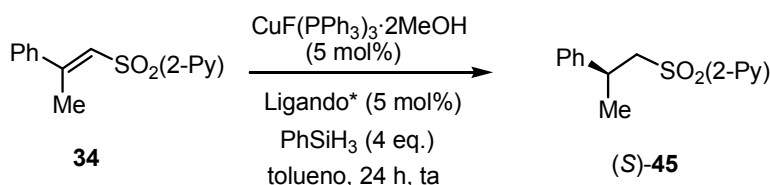
Por otra parte, el uso de $t\text{BuOH}$, aditivo frecuentemente utilizado para acelerar el proceso de hidrosililación, lejos de acelerar la reacción se tradujo en una disminución de la conversión, pasando del 55% al 40% (esquema 3.25).



Esquema 3.25

Puesto que parecía que no íbamos a conseguir mejorar ostensiblemente la reactividad utilizando como fuente metálica $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, decidimos cambiar de sal de cobre. En primer lugar utilizamos el complejo $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$, que se tuvo que sintetizar siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.¹¹³ Desde un principio se observó que este complejo de cobre era más activo que los utilizados previamente. Los resultados obtenidos en presencia de una amplia variedad de ligandos quirales se indica en la tabla 3.4.

Tabla 3.4. Influencia del ligando quiral en la reacción modelo catalizada por $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$



¹¹³ $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ preparado siguiendo el procedimiento: M. K. Chaudhuri, S. S. Dhar, N. Vijayashree, *Transition Metal Chemistry* **2000**, 25, 559.

Ent ^a	ligando	conv (%) ^b	ee (%) ^c
1	(<i>R</i>)-Binap	> 98	0
2	(<i>R</i>)-Tol-Binap	> 98	17
3	(<i>S,S</i>)-Norphos	56	4
4	(<i>S</i>)-Phanephos	> 98	0
5	(<i>S,S</i>)-Chiraphos	> 98	0
6	(<i>R</i>)-Segphos	80	20
7	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	> 98	14
8	Josiphos I	> 98	23
9	Fesulphos	86	8
10	Taniaphos I	76	61
11	Mandyphos II	> 98	0

Condiciones de reacción: $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /Ligando (5 mol%), PhSiH_3 (4 eq.) tolueno (0.07 M), 25 °C, 24 h; procedimiento: formación del complejo quiral de cobre durante 30 min y adición del silano y sustrato. b) Conversión obtenida por integración a partir del espectro de ^1H RMN del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC (columna IA)

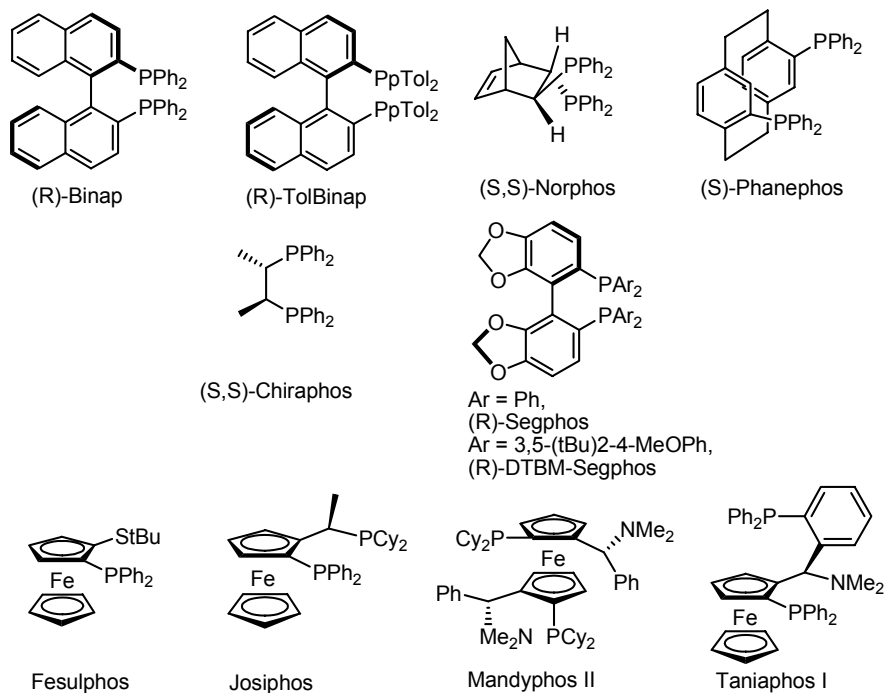
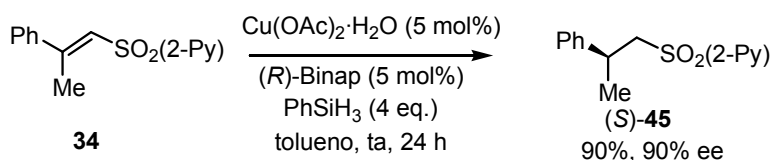


Figura 3.3

Como puede apreciarse se consiguió una conversión completa con la mayoría de los ligandos, pero lamentablemente la enantioselectividad fue muy inferior a la encontrada al utilizar $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. El caso más extremo de este comportamiento es el del ligando Binap, con el que cayó la inducción asimétrica de 90% ee hasta el 0% ee. Una explicación razonable de este efecto tan intenso es la posibilidad de que los ligandos trifenilfosfina del complejo $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ no se desplacen en presencia del ligando Binap, por lo que el complejo que catalizaría la reacción no sería quiral. Con el objeto de favorecer la formación del complejo quiral con el Binap se realizó el siguiente par de ensayos:

- Se aumentó el tiempo de formación del complejo quiral de cobre de media hora a 2 horas, formándose el producto (S)-**45** con un exceso enantiomérico del 14 %.
- Se utilizó el triple de binap (15 mol%) con respecto a la sal de cobre (5 mol%), obteniéndose (S)-**45** con un modesto 30% ee.

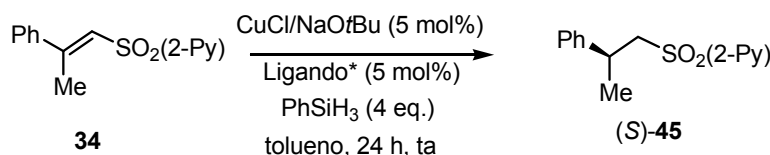
Tras estas pruebas parece claro que el complejo $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ es bastante reactivo, pero ineficaz para el desarrollo de la variante asimétrica del proceso. En este punto, y ya a la desesperada, decidimos retomar el complejo $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ pero cambiando el orden de adición de los reactivos. Concretamente, en lugar de dejar un tiempo de reacción entre el complejo de cobre y el ligando quiral antes de adicionar el silano y el sustrato, se procedió a la mezcla simultánea de todas las especies implicadas en la reacción. Para nuestra satisfacción se observó un incremento notable de la reactividad, obteniéndose una conversión completa tras 24 horas de reacción y manteniéndose el exceso enantiomérico del 90% (esquema 3.26).



Esquema 3.26

Por último aplicamos esta modalidad experimental consistente en la mezcla simultánea de todas las especies al caso de otras fuentes de cobre habitualmente utilizadas en hidrosililaciones asimétricas, concretamente los sistemas CuCl/NaOtBu, CuI/NaOtBu y Cu(acac)₂. De ellos, el primero también resultó muy reactivo, por lo que se estudió el efecto del ligando quiral (tabla 3.4).

Tabla 3.4. Influencia del ligando quiral en la reacción catalizada por CuCl/NaOtBu



ent ^a	ligando	conv (%) ^b	ee (%) ^c
1	(<i>R</i>)-Binap	> 98	94
2	(<i>R</i>)-Segphos	> 98	94
3	(<i>R</i>)-DTBM-Segphos	70	91
4	Josiphos I	> 98	73
5	Taniaphos I	> 98	72

a) 24 h reacción. CuCl/tBuONa/Ligando (5 mol%), PhSiH₃ (4 eq.), tolueno (0.2 M), 25 °C. Procedimiento: todos los reactivos se añaden desde el principio. b) Conversión obtenida por integración a partir del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC (columna IA)

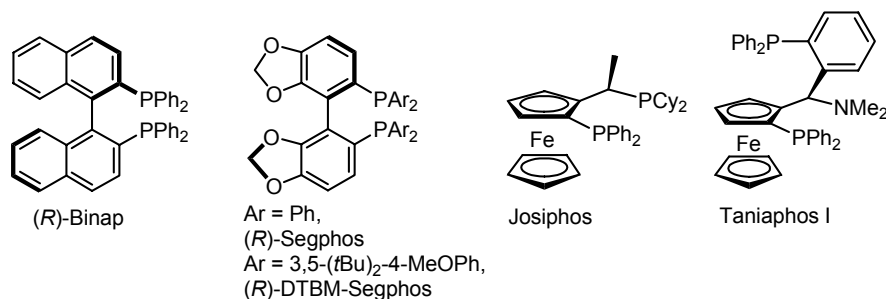


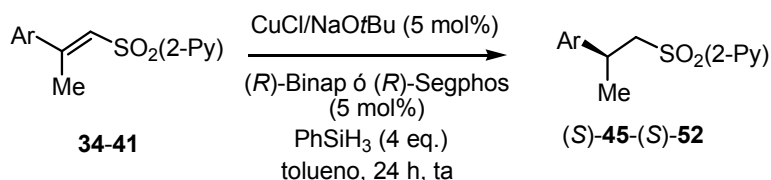
Figura 3.4

Con los cinco ligandos evaluados se observó una buena enantioselectividad, superándose en tres de los casos el 90% de exceso enantiomérico. La máxima enantioselectividad (94% ee) se obtuvo empleando Binap y Segphos. Por tanto, tras esta intensa búsqueda de condiciones adecuadas de reacción, el sistema catalítico CuCl/NaOtBu/Binap o Segphos y mezcla simultánea de todas las especies en tolueno se consideraron como las condiciones óptimas para la reacción de hidrosililación asimétrica de 2-piridil vinil sulfonas.

3.4. Alcance estructural de la hidrosililación asimétrica de 2-piridil vinil sulfonas

Para estudiar la generalidad de la reducción conjugada se evaluó una amplia variedad de 2-piridil vinil sulfonas β -aril β -metil sustituidas en las condiciones óptimas de reacción (tabla 3.5).

Tabla 3.5. Reducción de β -aril- β -metilsulfonas α,β -insaturadas



Ent ^a	vinil sulfona	Ar	Ligando	rdto (%) ^b	ee (%) ^c
1	34	Ph	(<i>R</i>)-Binap	45 , 95	94
2	34	Ph	(<i>R</i>)-Segphos	45 , 95	94
3	35	(<i>p</i> -MeO)C ₆ H ₄	(<i>R</i>)-Binap	46 , 92	91
4	36	(<i>p</i> -NO ₂)C ₆ H ₄	(<i>R</i>)-Binap	47 , 93	89
5	36	(<i>p</i> -NO ₂)C ₆ H ₄	(<i>R</i>)-Segphos	47 , 50 ^d	78
6	37	(<i>p</i> -Br)C ₆ H ₄	(<i>R</i>)-Binap	48 , 92	92
7	37	(<i>p</i> -Br)C ₆ H ₄	(<i>R</i>)-Segphos	48 , 78 ^d	83
8	38	(<i>p</i> -CF ₃)C ₆ H ₄	(<i>R</i>)-Binap	49 , 95	92
9	38	(<i>p</i> -CF ₃)C ₆ H ₄	(<i>R</i>)-Segphos	49 , 75 ^d	77
10	39	(<i>o</i> -Me)C ₆ H ₄	(<i>R</i>)-Binap	50 , 93	93
11	39	(<i>o</i> -Me)C ₆ H ₄	(<i>R</i>)-Segphos	50 , 45 ^d	71
12	40	(<i>o</i> -Br)C ₆ H ₄	(<i>R</i>)-Binap	51 , 90	94
13	40	(<i>o</i> -Br)C ₆ H ₄	(<i>R</i>)-Segphos	51 , 17 ^d	nd
14	41	2-Naftil	(<i>R</i>)-Binap	52 , 89	70
13	41	2-Naftil	(<i>R</i>)-Segphos	52 , <10 ^d	nd

a) 24 h reacción. CuCl/tBuONa/Ligando (5 mol%), PhSiH₃ (4 eq.), tolueno (0.2 M), 25 °C. Procedimiento: todos los reactivos se añaden desde el principio. b) En producto aislado tras columna cromatográfica. c) Determinado por HPLC (columna IA). d) Conversión determinada por ¹H RMN en el crudo de reacción.

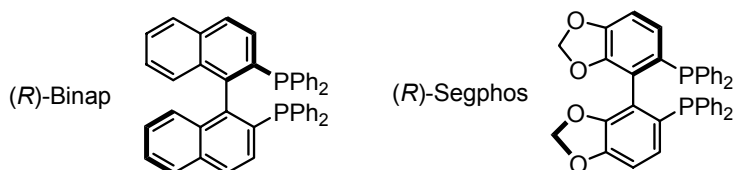
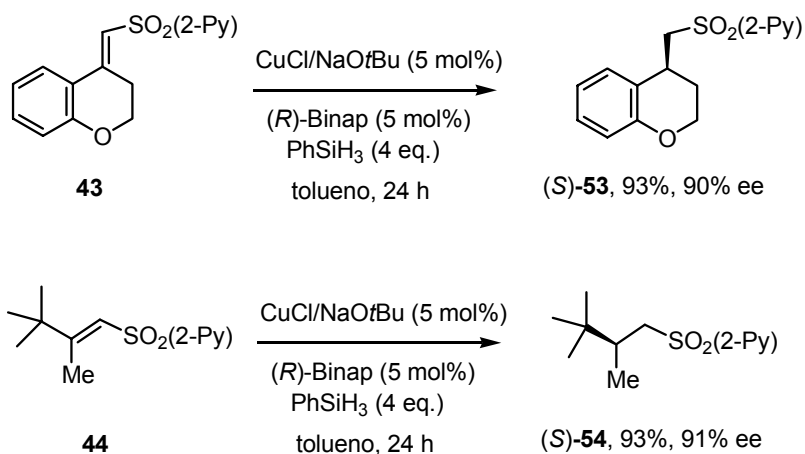


Figura 3.5

Como puede apreciarse, con la excepción de la vinil sulfona **34**, el Binap proporcionó rendimientos y enantioselectividades superiores al Segphos. Por su relevancia sintética, es interesante destacar que empleando binap como ligando tanto los rendimientos en producto puro tras cromatografía como las enantioselectividades fueron superiores al 90%. La única excepción fue el naftil derivado **41** (70% ee, entrada 14).

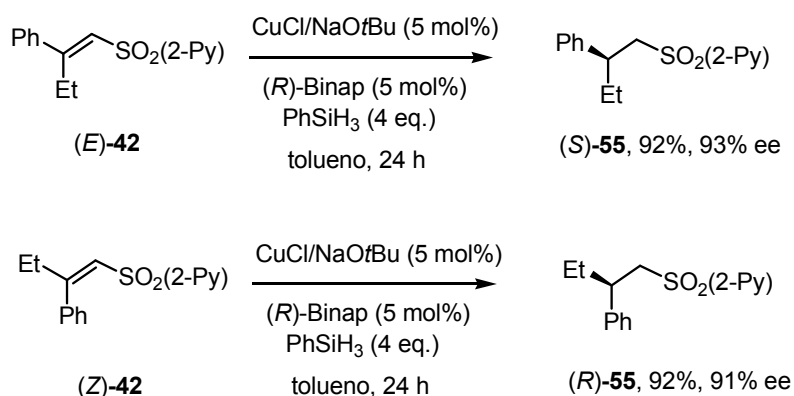
Por otra parte, tanto la vinil sulfona derivada de la 4-cromanona **43** como la β,β-dialquil vinil sulfona **44** se redujeron de manera altamente enantioselectiva en las

condiciones óptimas de reacción, proporcionando los productos de reacción (S)-**53** y (S)-**54** con excelente rendimiento químico (93% en ambos casos) y enantioselectividad (90% y 91% ee, respectivamente) (esquema 3.27).

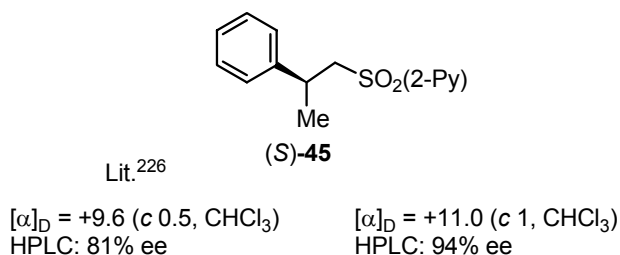


Esquema 3.27

Por último se estudió el efecto de la configuración del doble enlace. La reducción de los estereoisómeros (*E*)-**42** y (*Z*)-**42** en las condiciones óptimas de reacción permitió acceder a ambos enantiómeros del producto final **55**, cada uno con elevado exceso enantiomérico (93% y 91% ee, respectivamente), indicando que la reacción de hidrosililación es estereoespecífica (esquema 3.28).

**Esquema 3.28****Asignación configuracional**

La asignación configuracional de las sulfonas quirales pudo establecerse fácilmente ya que la (S)-2-fenilpropil (2-piridil)sulfona [(S)-45] es un compuesto conocido, previamente descrito por nuestro grupo investigador (figura 3.6).^{38r}

**Figura 3.6**

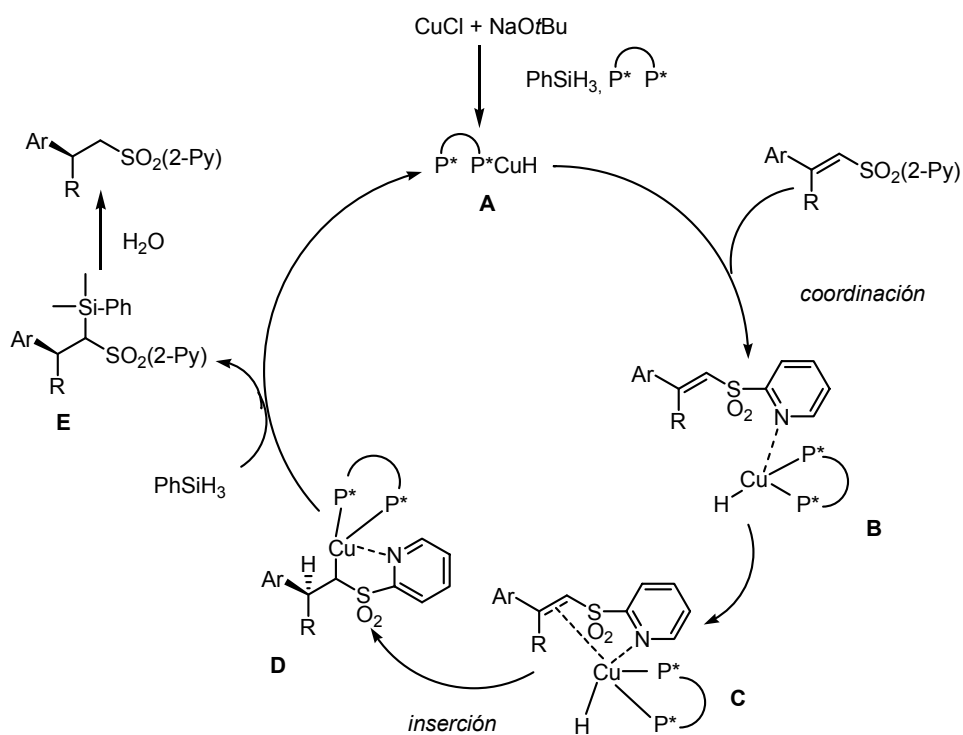
Dada la elevada enantioselectividad observada en todas las reacciones estudiadas, todas las sulfonas preparadas a partir de vinil sulfonas de configuración (E) deberían ser de configuración (S). En este sentido es interesante comentar el comportamiento homogéneo observado en HPLC (Columna IA, Hex/iPrOH 90/10, F= 0.8) para ambas sulfonas enantiómeras. Así,

38 (r) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195.

la sulfona mayoritaria, de configuración (*S*), siempre aparece a un tiempo de retención mayor que la sulfona minoritaria, de configuración (*R*).

3.5. Interpretación mecanística

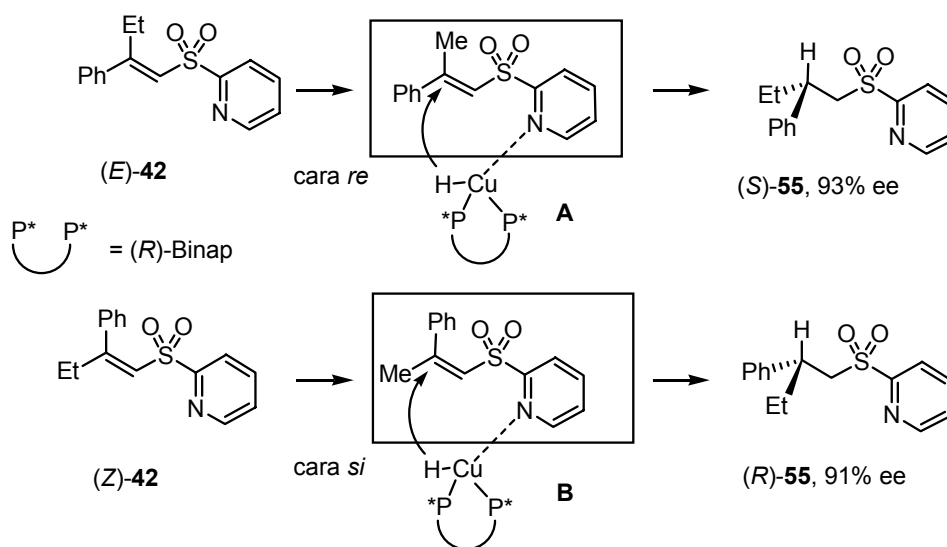
De acuerdo con el mecanismo generalmente aceptado para esta reacción de hidrosililación y el papel crucial ejercido por el grupo 2-piridilo en el esquema 3.29 se presenta una hipótesis mecanística simplificada.



Esquema 3.29

El hidruro de cobre quiral **A** se generaría in situ a partir de CuCl, NaOtBu, PhSiH₃ y Binap. Su posterior quelación con el nitrógeno piridínico de la vinil sulfona (complejo **B**) favorecería la coordinación con el doble enlace C=C (complejo **C**). Una etapa de inserción posterior de Cu-H en la olefina generaría una especie de alquil-Cu en posición α al grupo sulfonilo, estabilizada presumiblemente por coordinación del átomo de cobre al nitrógeno piridínico. Una posterior reacción con el silano regeneraría el hidruro de cobre **A** y liberaría la sulfona α -sililada **E**, que se hidrolizaría fácilmente durante el tratamiento acuoso de la reacción.

De acuerdo con esta explicación mecanística el grupo 2-piridilsulfonilo juega un papel crucial en el curso de la reacción al favorecer la coordinación del alqueno a la especie reductora quirral de hidruro de cobre. Este modelo explicaría igualmente que las vinil sulfonas diastereoméricas (*E*)-**42** y (*Z*)-**42** conduzcan selectivamente a enantiómeros opuestos (esquema 3.30).

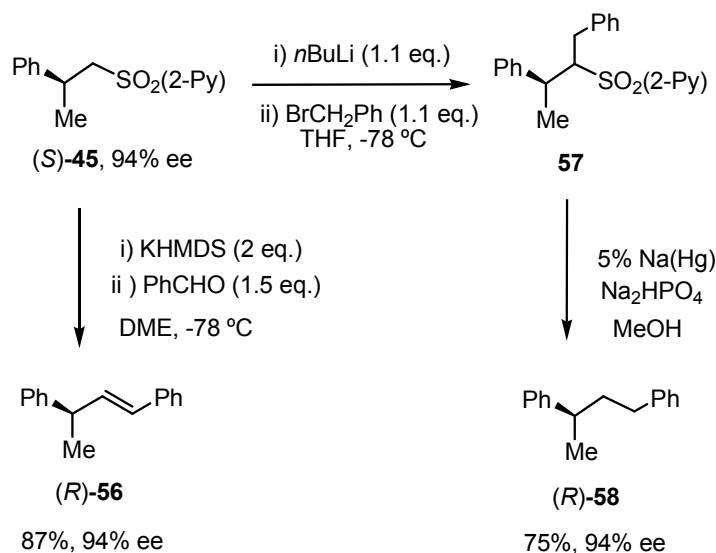


Esquema 3.30

3.6. Eliminación del grupo sulfonilo: aplicaciones sintéticas

Como ya se ha comentado en varias ocasiones en la presente memoria, una de las grandes ventajas del grupo sulfonilo es su gran versatilidad química. Para

ilustrar brevemente algunos aspectos del interés sintético de las sulfonas enantioméricamente enriquecidas obtenidas por hidrosililación asimétrica de 2-piridil vinil sulfonas, en el esquema 3.31 se muestran dos estrategias de desulfonilación orientadas a la formación de enlaces C-C y C=C, mediante alquilación/desulfonilación reductora y reacción de Julia-Kocienski, respectivamente.



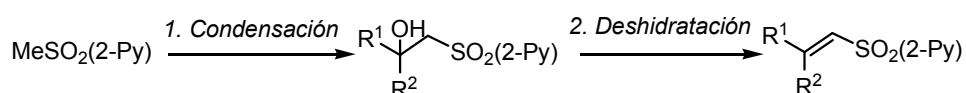
Esquema 3.31

Así, la condensación del α -sulfonilcarbanión de $(S)\text{-45}$ con benzaldehído (reacción de Julia-Kocienski) condujo directamente al alqueno $(R)\text{-56}$ con buen rendimiento (87%) y completa estereoselectividad (E). Por otra parte, la bencilación del carbanión de la sulfona $(S)\text{-45}$ proporcionó la sulfona **57** como una mezcla de epímeros en la posición sulfonílica. La posterior desulfonilación con amalgama de sodio¹¹⁴ dio lugar al hidrocarburo quiral $(R)\text{-58}$ con un 75% de rendimiento global. Por otra parte, comprobamos por HPLC que, como cabía esperar, la pureza enantiomérica del producto final es idéntica a la de la sulfona de partida $(S)\text{-45}$ (94% ee).

114 M. Hudicky en *Reductions in Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, New York, 1984, p. 212.

3.7. Conclusiones

1) Se ha desarrollado un método eficaz y general de síntesis de 2-piridil vinil sulfonas trisustituidas de configuración *E*, consistente en la condensación del carbanión de la metil 2-piridil sulfona con diferentes cetonas y posterior deshidratación.



R ¹	R ²	rdto global (%)
(<i>p</i> -MeO)C ₆ H ₄	Me	69
(<i>p</i> -NO ₂)C ₆ H ₄	Me	61
(<i>p</i> -Br)C ₆ H ₄	Me	66
(<i>p</i> -CF ₃)C ₆ H ₄	Me	51
(<i>o</i> -Me)C ₆ H ₄	Me	44
(<i>o</i> -Br)C ₆ H ₄	Me	45
2-Naftil	Me	59
Ph	Et	56 (29(<i>E</i>)+ 27(<i>Z</i>))
Derivado de 4-cromanona		75
<i>t</i> Bu	Me	60

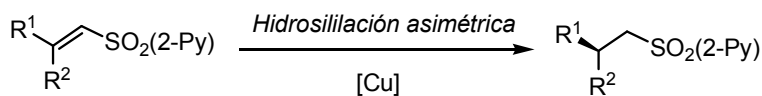
Condiciones de reacción: 1) i) *n*BuLi (1.1 eq.), THF, -78 °C; ii) cetona (1.1 eq.), -78 °C, 90 min. 2) Et₃N (2 eq.), TFAA (1.2 eq.), DMAP (10 mol%), CH₂Cl₂, ta ó Et₃N (10 eq.), MsCl (1.5 eq.), CH₂Cl₂, ta

Esquema 3.32

2) **Se ha desarrollado el primer método catalítico asimétrico de reducción conjugada de vinil sulfonas.** Al igual que en el caso de la multiarilación de sulfonas alílicas, la presencia de un grupo director coordinante en la sulfona (grupo 2-piridina) fue determinante en el éxito del proceso.

Tras un extenso estudio de condiciones de hidrosililación catalizada por cobre, se estableció como sistema catalítico óptimo el formado por la combinación de CuCl/NaOtBu/Binap. En presencia de un 5 mol% de este sistema catalítico y PhSiH₃ como agente reductor, se han reducido una amplia variedad de vinil sulfonas trisustituidas. En todos los casos los rendimientos y las enantioselectividades han sido extraordinariamente elevados, típicamente

superiores al 90%, con independencia de la sustitución arílica o alquílica en posición β .

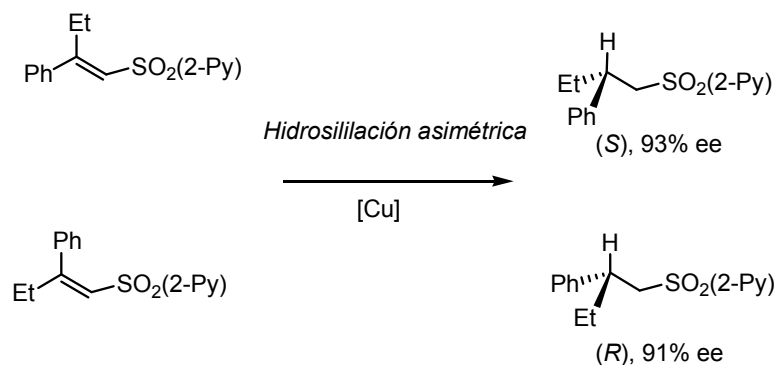


R^1	R^2	rdto (%)	ee (%)
Ph	Me	95	94
(<i>p</i> -MeO) C_6H_4	Me	92	91
(<i>p</i> -NO ₂) C_6H_4	Me	93	89
(<i>p</i> -Br) C_6H_4	Me	92	92
(<i>p</i> -CF ₃) C_6H_4	Me	95	92
(<i>o</i> -Me) C_6H_4	Me	93	93
(<i>o</i> -Br) C_6H_4	Me	90	94
2-Naftil	Me	89	70
Ph	Et	92	93
Et	Ph	92	91
Derivado de 4-cromanona		93	90
<i>t</i> Bu	Me	93	91

Condiciones de reacción: CuCl/NaOtBu/(*R*)-Binap (5 mol%), PhSiH₃ (4 eq.), tolueno, 24h, γ

Esquema 3.33

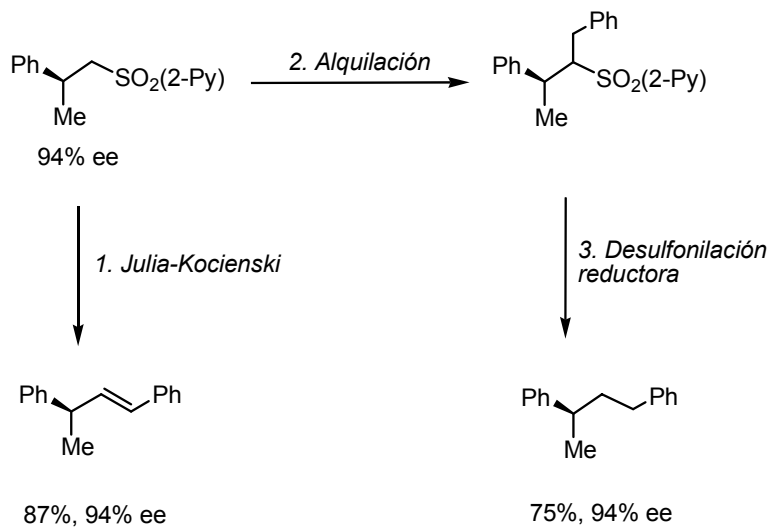
3) Se ha demostrado que utilizando el mismo sistema catalítico, CuCl/NaOtBu/(*R*)-Binap, las piridil vinil sulfonas diastereómeras *E* y *Z* conducen con elevada inducción asimétrica a enantiómeros opuestos.



Condiciones de reacción: CuCl/NaOtBu/(*R*)-Binap (5 mol%), PhSiH₃ (4 eq.), tolueno, 24h, ta

Esquema 3.34

4) Se ha aplicado la eliminación del grupo sulfonilo en los sustratos reducidos a la obtención de derivados sintéticos quirales difíciles de obtener por otras vías. Para ello se han utilizado dos estrategias distintas de desulfonilación como son la secuencia alquilación/desulfonilación reductora y la reacción de Julia-Kocienski. En ambos casos las reacciones han transcurrido con buenos rendimientos y se ha conservado el exceso enantiomérico de la sulfona de partida.



Condiciones de reacción:

- 1) *Julia-Kocienski*: i) KHMDS (2 eq.), ii) PhCHO (1.5 eq.), DME, -78 °C
- 2) *Alquilación*: i) $n\text{BuLi}$ (1.1 eq.), ii) BrCH_2Ph (1.1 eq.), THF, -78 °C
- 3) *Desulfonilación reductora*: 5% Na(Hg), Na_2HPO_4 (3 eq.), MeOH, ta

Esquema 3.35

CAPÍTULO 4

CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR CATALÍTICA ASIMÉTRICA DE ILUROS DE AZOMETINO CON VINIL SULFONAS

4.1. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino

4.1.1. Aspectos generales de la reacción 1,3-dipolar

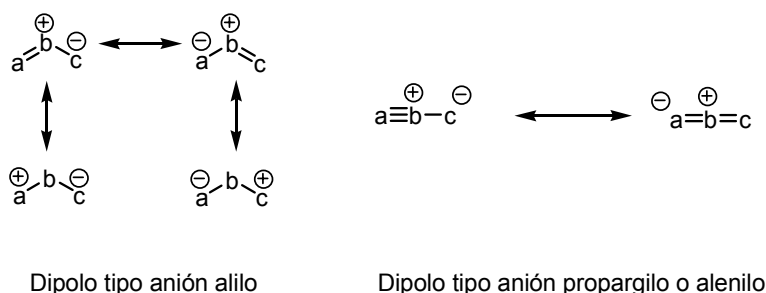
La reacción de cicloadición 1,3-dipolar es indudablemente una de las herramientas sintéticas más eficaces para la construcción de heterociclos de 5 eslabones con un elevado grado de funcionalización. El extraordinario potencial sintético de esta reacción se debe a que en una única etapa se generan dos nuevos enlaces y hasta 4 centros estereogénicos contiguos de forma estereocontrolada dependiendo de la estructura del dipolo. Además, la elevada tolerancia estructural tanto en el dipolo como en el dipolarófilo otorga a este proceso una gran versatilidad, por lo que es muy habitual encontrar en la bibliografía ejemplos de la aplicación de esta estrategia en la síntesis total de moléculas complejas.¹¹⁵

La primera reacción de cicloadición 1,3-dipolar fue descrita por Buchner en 1888.¹¹⁶ Sin embargo, se considera a Huisgen¹¹⁷ como el padre de esta reacción por ser quién, en 1960, acuñó el término de *cicloadición 1,3-dipolar* y por su enorme contribución al estudio y aplicación general de los 1,3-dipolos en la síntesis de heterociclos de 5 miembros. La definición de un 1,3-dipolo como una especie que se puede representar por estructuras resonantes zwitteriónicas de tipo anión alilo o anión propargilo también se debe a este científico alemán (esquema 4.1).

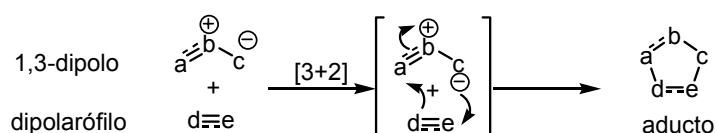
115 (a) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*; A. Padwa, W. H. Pearson, Eds.; Wiley: New York, 2003. (b) G. Broggini, G. Zecchi, *Synthesis* **1999**, 905. (c) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863. (d) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; A. Padwa, Ed.; Wiley: New York, 1984.

116 E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 2637.

117 (a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604. (b) R. Huisgen, *10 Jahre Fonds der Chemischen Industrie*; Düsseldorf, 1960, pág. 73. (c) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357.

**Esquema 4.1**

De acuerdo con la definición de Huisgen la reacción 1,3-dipolar consiste en un proceso de cicloadición de tipo [3+2] entre un dipolo de tipo 1,3 y una molécula con enlace múltiple denominada dipolarófilo. Dicho proceso tiene lugar de forma concertada a través de un estado de transición de 6 electrones supra-supra favorable según las reglas de Woodward-Hoffmann (esquema 4.2).¹¹⁸

**Esquema 4.2**

Según la teoría de los orbitales moleculares frontera (FMO) en el estado de transición de la reacción 1,3-dipolar existen dos posibles interacciones favorables: HOMOdipolo-LUMOdipolarófilo (reacciones de demanda normal) o bien LUMOdipolo-HOMOdipolarófilo (reacciones de demanda inversa). Los sustituyentes, tanto en el dipolo como en el dipolarófilo, pueden afectar significativamente a las energías y coeficientes de los FMO, pudiendo dar lugar a cambios drásticos en la reactividad, la regio- y diastereoselectividad de la reacción. Asimismo, la presencia de ácidos de Lewis en el medio de reacción puede influir de manera importante en la reactividad y selectividad del proceso. En general, la coordinación de un ácido de Lewis (AL) al dipolo o al dipolarófilo

¹¹⁸ (a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie: Weinheim, 1970. (b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.

disminuye la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO de las especies reactivas, observándose un notable aumento de la velocidad de la reacción (Figura 4.1).

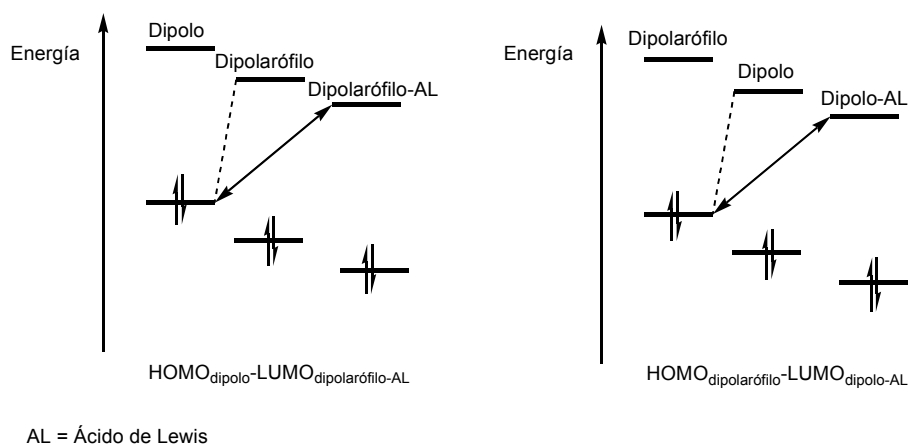


Figura 4.1

- *Regioselectividad*

Según estableció Fukui en 1966¹¹⁹ el estado de transición más favorable es aquel que permite el máximo solapamiento de los orbitales HOMO-LUMO de las especies implicadas. En las cicloadiciones concertadas la orientación favorecida es aquella en la que interaccionan los átomos con coeficientes orbitales atómicos más grandes, siendo el tamaño de dichos coeficientes muy dependiente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes tanto en el dipolo como en el dipolarófilo.

Por otro lado, además de los factores electrónicos, son muy importantes los efectos estéricos, sobre todo en las reacciones con dipolos de tipo anión propargilo. La presencia de sustituyentes muy voluminosos puede invertir la orientación del dipolarófilo respecto del dipolo, formándose en mayor o menor proporción el regioisómero menos favorable desde el punto de vista de las interacciones orbitálicas, si éstas conducen a importantes repulsiones estéricas.

119 (a) R. Fukui, *Topics in Current Chem.* **1970**, 15, 1. (b) R. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, 39, 498.

- *Selectividad endo/exo*

En las reacciones dipolares con dipolos de tipo anión alilo hay que considerar la formación de dos posibles diastereoisómeros: los denominados aductos *endo* y *exo*. Por analogía con la reacción de Diels-Alder, el aducto *endo* proviene de la aproximación en la cuál el átomo central del dipolo tiene la misma orientación que el sustituyente atractor o dador de electrones del alqueno (interacción orbitalica secundaria), mientras que en la aproximación *exo* dichos grupos están en disposiciones opuestas en el estado de transición (Figura 4.2).

Sin embargo, en la reacción 1,3-dipolar la posible estabilización del estado de transición *endo* por interacciones orbitálicas π secundarias es pequeña en comparación con la magnitud de dicha estabilización en la reacción de Diels-Alder. Por este motivo, la *endo/exo* selectividad de la reacción 1,3-dipolar está gobernada principalmente por la estructura de las especies reaccionantes o por el catalizador.

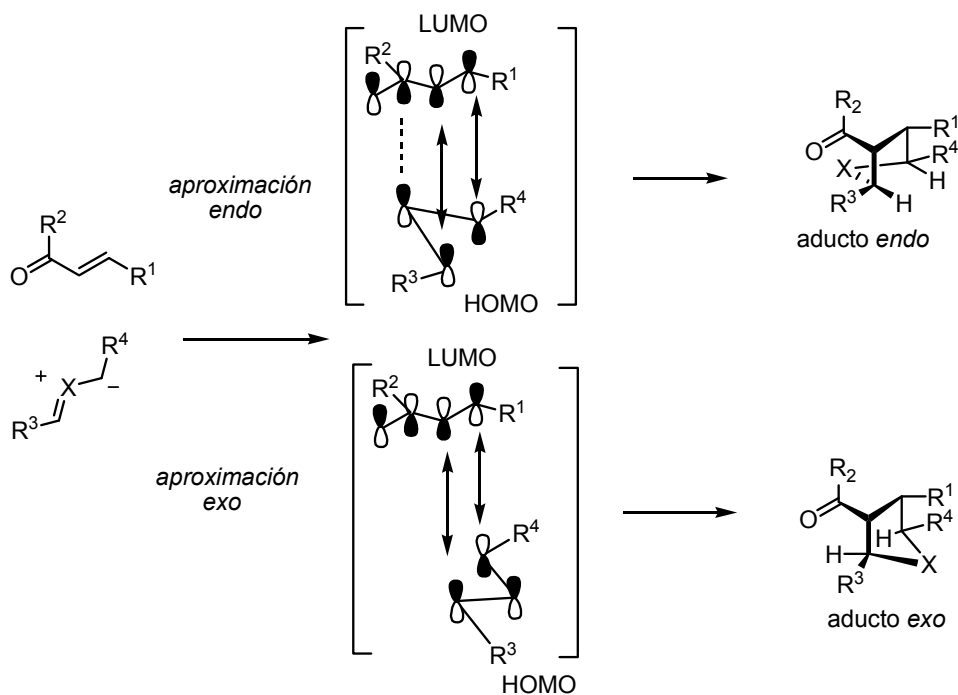
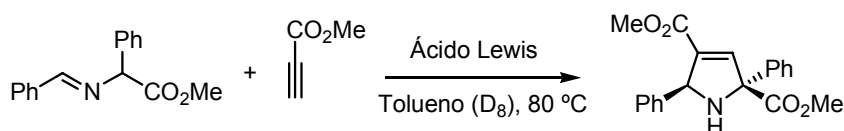


Figura 4.2

4.1.2. Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales

Aunque era conocido desde 1960 que la presencia de ácidos de Lewis (AL) aceleraba notablemente la reacción de Diels-Alder,¹²⁰ permitiendo llevar a cabo dicha cicloadición en condiciones mucho más suaves, el primer ejemplo de reacción 1,3-dipolar promovida por ácidos de Lewis no fue descrito hasta 1987 por el grupo investigador de Grigg (esquema 4.3).¹²¹ El aumento de velocidad observado en la reacción de cicloadición entre iluros de azometino y propiolato de metilo en presencia de cantidades estequiométricas de AgOAc, LiOAc o Zn(OAc)₂ constituyó el punto de partida para la búsqueda de ácidos de Lewis más eficaces para esta reacción y, lo que es más importante, sentó las bases para el desarrollo posterior de versiones catalíticas enantioselectivas empleando ácidos de Lewis quirales. En general, las reacciones 1,3-dipolares catalizadas por ácidos de Lewis tienen lugar a través de estados de transición más rígidos y ordenados, evitando así la isomerización *Z/E* que existe en ciertos dipolos acíclicos, lo que debería facilitar el control de la enantioselectividad del proceso en el caso de utilizar catalizadores quirales.



AL (1 eq.)	t (h)	rdto (%) ^a
--	38	94
Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O	3.0	88
AgOAc	3.25	95
LiOAc·2H ₂ O	5.5	93

a) Medido por ¹H RMN usando hexametilbenceno como estándar interno.

Esquema 4.3

En los últimos años la reacción de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por complejos metálicos quirales se ha convertido en un importante campo de

120 P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436.

121 R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5887.

investigación.¹²² Concretamente, de los 18 tipos distintos de dipolos que se conocen, los 7 más comunes han sido explorados en catálisis asimétrica: nitronas,¹²³ iluros de azometino,¹²⁴ iluros de carbonilo,¹²⁵ óxidos de nitrilo,¹²⁶ diazoalcanos¹²⁷ y muy recientemente iminas de azometino¹²⁸ y nitril-iminas.¹²⁹

En este contexto, las nitronas destacan claramente por ser el tipo de dipolo que más se ha estudiado, posiblemente debido a su elevada estabilidad y facilidad de síntesis. Por el contrario, el resto de dipolos han sido mucho menos estudiado, entre ellos los iluros de azometino. La reacción de cicloadición entre iluros de azometino y alquenos pobres en electrones catalizada por ácidos de Lewis quirales posee un extraordinario valor sintético como método para la síntesis enantioselectiva de pirrolidinas altamente funcionalizadas, una unidad estructural presente en numerosos productos con actividad biológica.¹¹⁵ Por otra

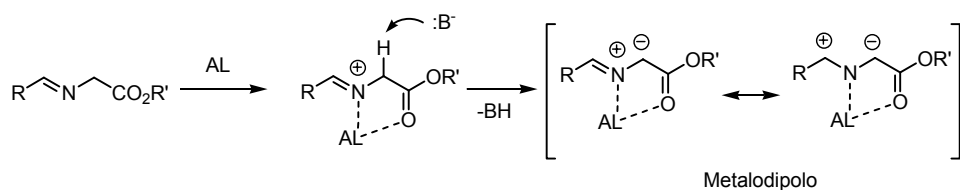
-
- 122 Revisiones bibliográficas de reacciones 1,3-dipolares catalizadas por ácidos de Lewis quirales: (a) S. Kanemasa, *Synlett* **2002**, 1971. (b) K. V. Gothelf, *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*; S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, Eds.; Wiley-VCH: Verlag, 2001, pág. 211. (c) S. Karlsson, H. –E. Hogberg, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 103. Véase también ref. 115c (K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863).
- 123 Para una revisión de la reacción 1,3-dipolar con nitronas catalizada por ácidos de Lewis quirales, véase: (a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2000**, 1449. Ejemplos recientes: (b) C. Palomo, M. Oiarbide, E. Arceo, J. M. García, R. López, A. González, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6187. (c) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11926. (d) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5764. (e) H. Suga, T. Nakajima, K. Itoh, A. Kakehi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1431. (f) M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2349. (g) Z.–Z. Huang, Y.–B. Kang, J. Zhou, M.–C. Ye, Y. Tang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1677. (h) M. Shirahase, S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 675. (i) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 718.
- 124 Revisiones de la reacción 1,3-dipolar con iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales: (a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6272. (b) S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2047. Publicaciones recientes: (c) R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, 9, 1431. (d) W. Gao, X. Zhang, M. Raghunath, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4241. (e) W. Zeng, Y.–G. Zhou, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5055. Para el empleo de una base quiral, véase: (f) C. Alemparte, G. Blay, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4569.
- 125 (a) S. Kitagaki, M. Anada, O. Kataoka, K. Matsuno, C. Umeda, N. Watanabe, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1417. (b) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911.
- 126 (a) M. P. Sibi, K. Itoh, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5366. (b) M. Tsuji, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.* **2002**, 1112. (c) N. Zou, B. Jiang, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 6 y ref. 145f (M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2349).
- 127 (a) T. Kano, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2174. (b) S. Kanemasa, T. Tanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10710.
- 128 (a) A. Suárez, W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11244. (b) R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10778.
- 129 M. P. Sibi, L. M. Stanley, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8276.

parte, derivados de prolina¹³⁰ enantiopuros han despertado en enorme interés durante la última década como catalizadores orgánicos quirales en diversas transformaciones asimétricas.¹³¹

A pesar de este gran potencial sintético, se conocen pocos ejemplos de reacciones catalíticas enantioselectivas de iluros de azometino, habiendo aparecido la práctica totalidad de ellos durante la realización de esta tesis doctoral (2002-2006). Uno de los requisitos necesarios en el desarrollo de versiones catalíticas asimétricas de esta reacción es lograr que la coordinación del metal con el ligando quiral sea más fuerte que con el 1,3-dipolo, pero que su interacción con la pirrolidina final sea débil, de modo que permita la regeneración del catalizador quiral. Por otra parte, la estructura tridimensional del complejo ligando quiral-metal-1,3-dipolo debe diferenciar eficazmente las dos caras enantiotópicas del 1,3-dipolo durante la aproximación del dipolarófilo.

Los iluros de azometino son en general especies inestables, por lo que han de generarse *in situ* en el medio de reacción. De todos los procedimientos que existen para la formación de iluros de azometino¹³² la metalación de α -iminoésteres ha sido con diferencia la más empleada y atractiva, ya que debido a la acidez de la posición α al carbonilo la desprotonación tiene lugar en condiciones suaves de reacción y requiere materiales de partida fácilmente asequibles. Por otra parte, la coordinación del ión metálico al átomo de nitrógeno y al carbonilo del iminoéster conduce a la formación del correspondiente metalodipolo reactivo muy restringido conformacionalmente, lo que favorece el control estereoquímico del proceso (esquema 4.4).

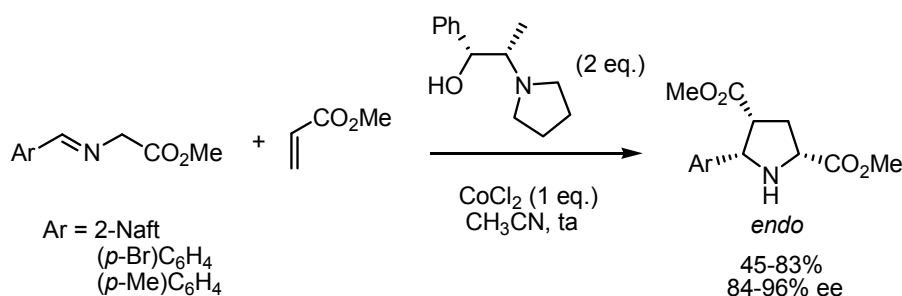
-
- 115 (a) *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*; A. Padwa; W. H. Pearson, Eds.; Wiley: New York, 2003. (b) G. Broggini, G. Zecchi, *Synthesis* **1999**, 905. (c) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863. (c) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; A. Padwa, Ed.; Wiley: New York, 1984.
- 130 (a) L. M. Harwood, R. J. Vickers, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*; A. Padwa, W. H. Pearson, Eds.; Wiley: New York, 2003, capítulo 3. (b) D. Maclean, J. R. Schullek, M. M. Murphy, Z.-J. Ni, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 2805. Para una revisión reciente de la síntesis de prolinas mediante la reacción 1,3-dipolar, véase ref. 124b (S. Husinec, V. Savic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2047).
- 131 Revisiones bibliográficas sobre derivados de prolina en organocatálisis asimétrica: (a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573. (b) M. Movassaghi, E. Jacobsen, *Science* **2002**, 298, 1904. (c) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580. (d) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffrers, L. Zani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1758.
- 132 Revisión bibliográfica: C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105.

**Esquema 4.4**

Inicialmente la formación de estos metalodipolos se realizó empleando sales de plata y litio, generalmente en cantidades estequiométricas.^{115,132} Por tanto, no es de extrañar que en el desarrollo reciente de versiones catalíticas asimétricas de la reacción 1,3-dipolar con iluros de azometino la mayoría de los ácidos de Lewis se basan en complejos quirales de Ag(I). A continuación se describen los antecedentes de la reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales descritos hasta el momento.

El primer ejemplo de reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino promovida por ácidos de Lewis quirales fue descrito por el grupo de Grigg en 1991.¹³³ Dicho grupo investigador empleó cantidades estequiométricas de CoCl_2 o MnBr_2 en la formación de iluros *N*-metalados de iminoésteres derivados de aldehídos aromáticos y glicinato de metilo. Dichos iluros reaccionan con acrilato de metilo en presencia de derivados de la efedrina como ligando quiral para dar lugar, con buena selectividad, a las correspondientes pirrolidinas de configuración *endo*. Los mejores resultados, considerando tanto reactividad como enantioselectividad, se obtuvieron empleando CoCl_2 y acrilato de metilo como disolvente, alcanzándose inducciones asimétricas de hasta el 96% ee (esquema 4.5). Sin embargo, este trabajo no recoge la extensión de este procedimiento a otros dipolarófilos, ni lo que es más importante, la adaptación a procesos catalíticos utilizando cantidades subestequiométricas de fuente metálica y ligando quiral.

133 P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.

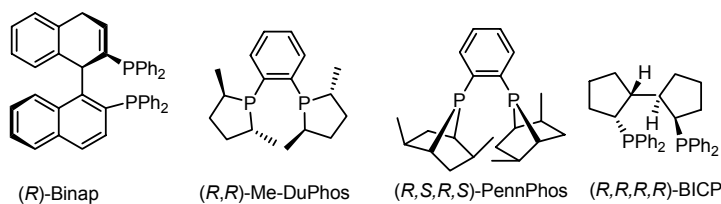


Esquema 4.5

Las primeras reacciones 1,3-dipolares de iluros de azometino empleando cantidades catalíticas de un ácido de Lewis quiral no se describieron hasta el año 2002. El grupo de Zhang¹³⁴ encontró que 1 mol% de sal de plata (AgOAc) en combinación con un 2 mol% de PPh₃ constituye un sistema catalítico muy eficaz para la reacción entre el *N*-bencilidenglicinato de metilo y el maleato de dimetilo, obteniéndose exclusivamente el correspondiente cicloaducto *endo* con elevado rendimiento. Este descubrimiento sirvió de inspiración a este grupo investigador para la búsqueda de sistemas catalíticos asimétricos basados en complejos de plata de fosfinas quirales. Numerosas difosfinas quirales comerciales¹³⁵ (3.3 mol%), tales como Binap, Me-DuPhos, PennPhos y BICP, en combinación con AgOAc (3.0 mol%) dieron lugar a enantioselectividades y *endo/exo*-selectividades muy pobres en la reacción modelo entre *N*-bencilidenglicinato de metilo y maleato de dimetilo en presencia de un 10 mol% de *i*-Pr₂EtN como base. Sin embargo, el ligando de Trost (DPPBA)¹³⁶ condujo a la correspondiente pirrolidina con completa *endo*-selectividad y un prometedor 59% ee, evidenciando la importancia de la interacción débil adicional entre la plata y los nitrógenos del sistema bisamida (esquema 4.6). Finalmente, el

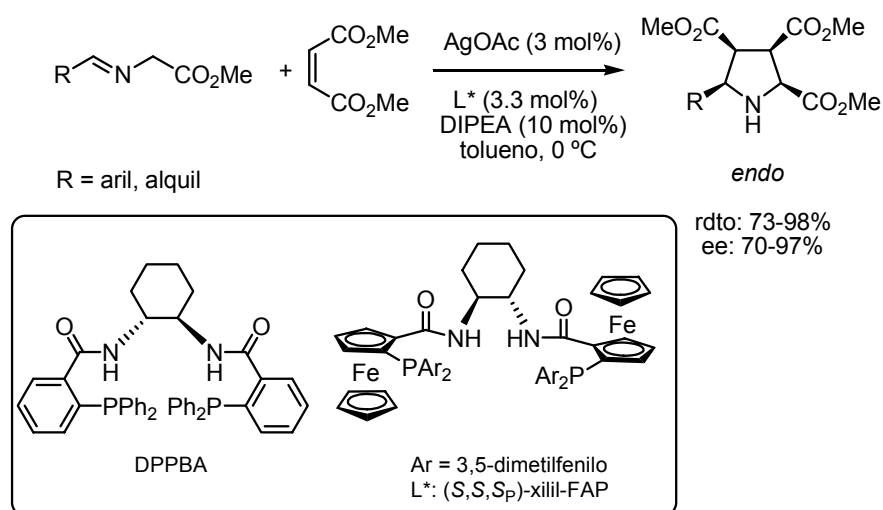
134 J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13400.

135 Las estructuras correspondientes a estos ligandos se muestran a continuación:



136 B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345.

empleo de los ligandos FAP¹³⁷ con estructura de bisferrocenil amidofosfina, diseñados por el propio grupo investigador de Zhang como análogos del ligando de Trost, exhibieron niveles muy elevados de inducción asimétrica (hasta 97% ee), manteniéndose la completa diastereoselectividad *endo*. Concretamente, el ligando con la fosfina voluminosa xilil-FAP (Ar= 3,5-dimetilfenilo) proporcionó los mejores resultados en la reacción con iluros de azometino derivados de una gran variedad de aldehídos aromáticos. Iminoésteres derivados de aldehídos alquílicos, fácilmente enolizables, condujeron a las correspondientes pirrolidinas con buenos excesos enantioméricos, si bien fueron necesarios tiempos prolongados de reacción y temperaturas superiores dada su menor reactividad. Igualmente, se estudiaron otros dipolarófilos tanto monoactivados (acrilatos) como diactivados (fumaratos y maleimidas *N*-sustituidas), obteniéndose generalmente enantioselectividades inferiores a las obtenidas con maleato de dimetilo. Una gran limitación de este procedimiento es la sofisticación del ligando quiral utilizado (xilil-FAP), que requiere una secuencia sintética de 5 etapas desde productos de partida comerciales.



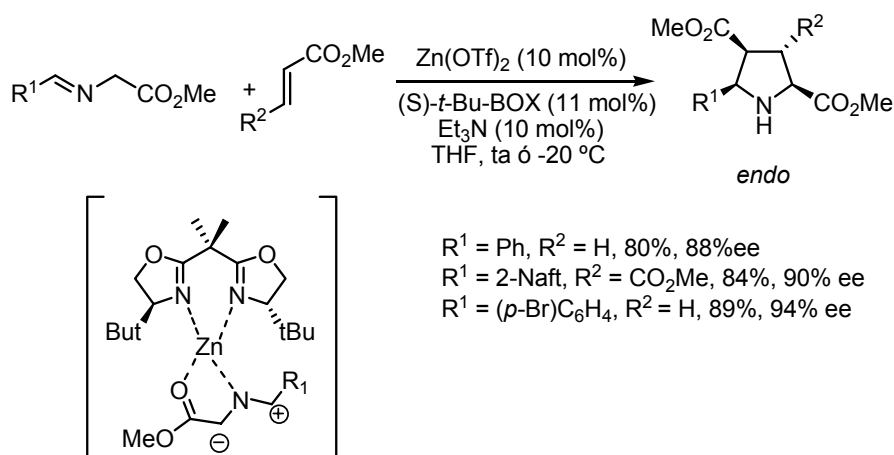
Esquema 4.6

También en el año 2002 el grupo de Jørgensen describió que los complejos de bisoxazolininas quirales (BOX) con triflato de cinc constituyen ácidos de Lewis

137 J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5435.

apropiados para esta reacción.^{138a} Así, la combinación BOX/Zn(OTf)₂ (10 mol%) cataliza la cicloadición de iminoésteres aromáticos con acrilatos y fumarato de dimetilo en presencia de Et₃N (10 mol%), formándose exclusivamente los productos de cicloadición *endo* con buenos rendimientos y elevada enantioselectividad (61-94% ee; esquema 4.7). La elevada carga catalítica necesaria (10 mol%) y la gran sensibilidad mostrada frente al volumen estérico de los sustituyentes del dipolarófilo (el rendimiento y la inducción asimétrica decaen drásticamente al utilizar acrilato de *terc*-butilo en lugar de acrilato de metilo) constituyen limitaciones importantes de este sistema catalítico.

Los autores han explicado la enantio- y *endo*-selectividad observada a través de un complejo quiral de *t*-Bu-BOX-Zn (II) de geometría bipiramidal en el que el átomo de zinc se coordinaría al iluro de azometino, al ligando quiral y al dipolarófilo a través del oxígeno carbonílico. Por último, es interesante destacar que el empleo de Cu(OTf)₂ en lugar de Zn(OTf)₂ condujo a los correspondientes cicloaductos con elevada *endo*-selectividad pero nula inducción asimétrica.



Esquema 4.7

En el año 2003 el grupo de Schreiber publicó un sistema catalítico basado en un ligando comercial con coordinación P,N (Quinap), que presentaba un grado de aplicabilidad superior al descrito previamente por Zhang y col.. Así, la

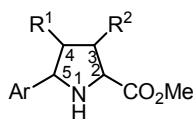
138 (a) A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4236. (b) Para un trabajo reciente de cicloadiciones 1,3-dipolares asimétricas con catálisis de Zn, véase: O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.

combinación Quinap-AgOAc constituye un excelente ácido de Lewis quiral en la reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino.¹³⁹ En este caso se obtuvieron enantioselectividades muy elevadas (89-96% ee) y completa *endo*-selectividad empleando acrilato de *tert*-butilo como dipolarófilo frente a una amplia variedad de iminoésteres aromáticos derivados de la glicina (esquema 4.8). Reactividad e inducciones asimétricas algo inferiores se obtuvieron empleando crotonato de *tert*-butilo (84% ee) y cinamato de *tert*-butilo (81% ee), observándose en este último caso una *endo*-selectividad muy pobre (*endo/exo* 2:1). Por otra parte, la reacción con maleato de dimetilo como dipolarófilo diactivado condujo a la correspondiente pirrolidina con tan sólo un 60% ee.

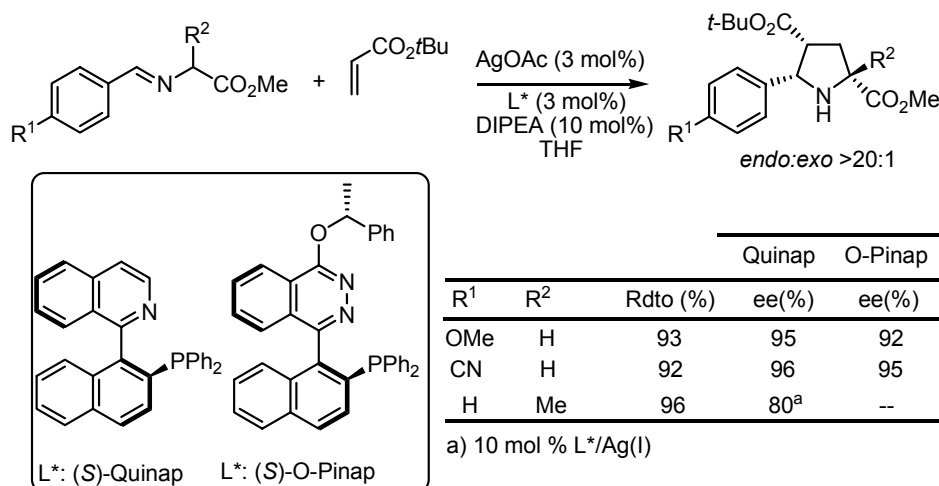
Además de presentar una gran tolerancia estructural respecto de la sustitución en el dipolarófilo, este sistema catalítico destaca por proporcionar muy buenos resultados en la cicloadición [3+2] con iminoésteres distintos del glicinato. Así, los iluros de azometino derivados de la alanina ($R^2 = \text{Me}$), leucina ($R^2 = \text{isobutilo}$), fenilalanina ($R^2 = \text{bencilo}$) y triptófano ($R^2 = 3\text{-indolilmetilo}$), todos ellos incorporando un sustituyente en posición α del iminoéster, proporcionaron las correspondientes pirrolidinas con un centro estereogénico en posición C-2¹⁴⁰ con buenos rendimientos (47-98%), completa *endo*-selectividad y notable inducción asimétrica (77-81% ee). Aunque la menor reactividad de estos dipolos hizo necesario incrementar la cantidad de catalizador hasta un 10 mol%, éste es el primer procedimiento eficaz de reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica que permite la generación de pirrolidinas con centros estereogénicos cuaternarios en C-2. Una de las mayores limitaciones de este método es el precio elevado del Quinap,¹⁴¹ razón fundamental que explica que su uso esté mucho menos extendido que el análogo de fósforo Binap.

139 C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10174.

140 Con el fin de unificar criterios con los diferentes dipolarófilos, se ha seguido la siguiente numeración en la discusión de resultados concernientes a la numeración de protones y carbonos pirrolidínicos:



141 50 mg de (*P*)- ó (*M*)-Quinap cuestan 143 € (Strem).



Esquema 4.8

Basándose en este tipo de sistema catalítico, un año después (2004) Carreira y col.¹⁴² describieron resultados similares empleando el ligando O-Pinap, recientemente desarrollado por su grupo investigador y que parece ser más barato y sencillo de sintetizar que el Quinap.¹⁴³ Sin embargo, tan sólo se han descrito los dos ejemplos de reacción 1,3-dipolar enantioselectiva indicados en el esquema 4.8, por lo que el alcance estructural de este método está por determinar.

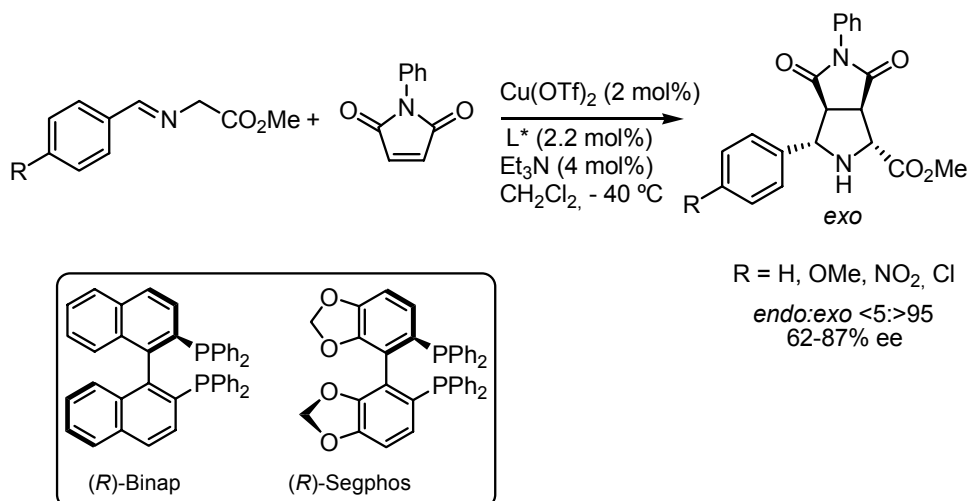
Contrariamente a los pobres resultados obtenidos por el grupo de Jørgensen empleando Cu(OTf)₂/BOX como sistema catalítico, Komatsu y col.¹⁴⁴ han publicado resultados interesantes utilizando complejos quirales de Cu(OTf)₂. En este caso, ligandos con coordinación P,P como el Binap y el Segphos mostraron una inesperada completa exoselectividad y una moderada enantioselectividad (64-87% ee) en la cicloadición de iminoésteres aromáticos del glicinato de metilo con la *N*-fenilmaleimida como dipolarófilo a -40 °C (esquema 4.9). Sin embargo,

142 T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5971.

143 N. W. Alock, J. M. Brown, D. I. Hulmes, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 743.

144 Y. Oderaotoshi, W. Cheng, S. Fujitomi, Y. Kasano, S. Minakata, M. Komatsu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 5043.

otros alquenos diactivados como el fumarato de dimetilo o el fumarodinitrilo, e incluso la *N*-metilmaleimida, conducían a mezclas *endo/exo* en proporción variable. Es interesante destacar que este método constituye el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con selectividad *exo*. Los autores especulan que la elevada *exo*-selectividad observada se debe a fuertes interacciones estéricas entre el grupo fenilo de la *N*-fenilmaleimida y el ligando en la aproximación *endo*. Esta hipótesis estaría de acuerdo con la disminución de la *exo*-selectividad observada con los dipolarófilos menos voluminosos.

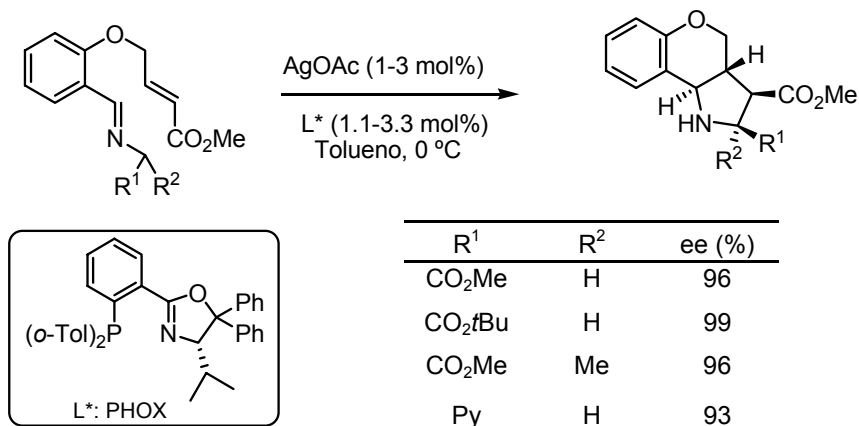


Esquema 4.9

En el año 2005 el grupo de Pfaltz describió los primeros ejemplos de reacción 1,3-dipolar intramolecular asimétrica catalizada por ácidos de Lewis quirales.^{124c} Tal y como se muestra en el esquema 4.10, complejos de Ag(I) y fosfinooxazolininas (PHOX) resultaron ser catalizadores muy eficaces en la cicloadición intramolecular entre iluros de azometino y ésteres α,β -insaturados, conduciendo a un sólo producto tricíclico con elevadas inducciones asimétricas (83-99% ee). Las mejores enantioselectividades se obtuvieron empleando un iminoéster *terc*-butílico ($\text{R}^1 = \text{CO}_2t\text{Bu}$, 99% ee). Por otra parte, esta metodología permite reducir la carga catalítica hasta 1 mol% de catalizador. Desafortunadamente, este sistema catalítico da lugar a moderadas inducciones

124 (c) R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, A. *Synthesis*, **2005**, 9, 1431.

asimétricas ($\leq 65\%$ ee) en la versión intermolecular (por ejemplo en la reacción de arilidenglicinatos y acrilato de metilo).



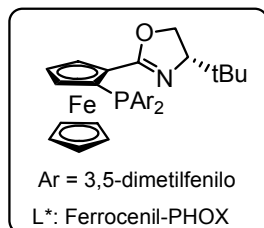
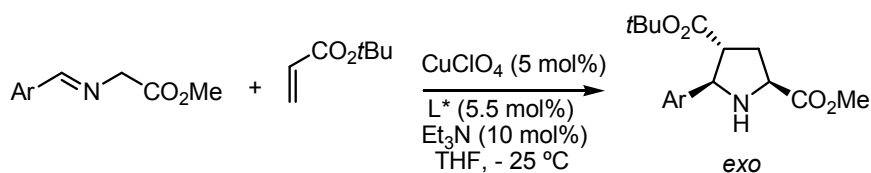
Esquema 4.10

El grupo de Zhang ha desarrollado un método altamente *exo*-selectivo basado en complejos de CuClO₄ (5 mol%) y ferrocenil-PHOX (5.5 mol%) (esquema 4.11).^{124d} En presencia de Et₃N como base¹⁴⁵ (10 mol%) este sistema catalítico resulta muy eficaz en la cicloadición de diversos iluros de azometino aromáticos derivados del glicinato de metilo con acrilato de *terc*-butilo, acrilato de metilo o maleato de dimetilo como dipolarófilos, obteniéndose las correspondientes pirrolidinas de configuración *exo* con elevados excesos enantioméricos (84-98% ee).

De forma análoga al modelo sugerido por Komatsu para explicar la selectividad *exo* de la cicloadición, los autores proponen que la aproximación *endo* del dipolarófilo al metalodipolo de Cu(I) quiral presentaría repulsiones estéricas mucho más importantes que las existentes en el estado de transición *exo*.

124 (d) W. Gao, X. Zhang, M. Raghunath, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4241.

145 Los iminoésteres derivados de benzaldehído o aldehídos ricos en electrones mostraron una reactividad menor que los iminoésteres con grupos atractores de electrones, siendo necesaria la adición de bases más fuertes como DBU.



endo:exo <5:>95

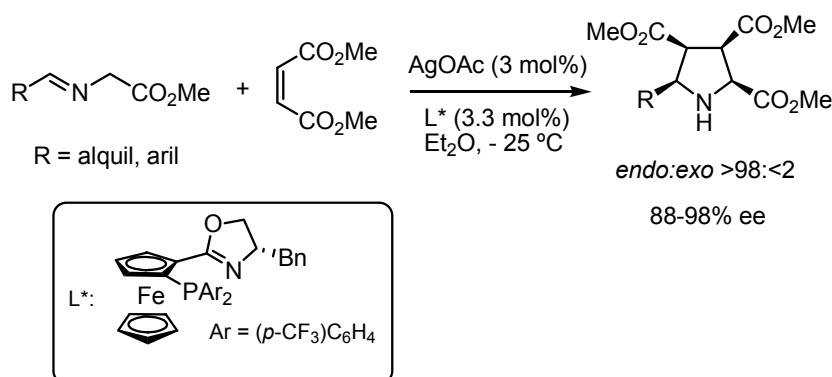
Ar	rdto (%)	ee (%)
Ph	65	84
(<i>p</i> -CN) C_6H_4	84	91
2-Naftil	84	90
(<i>p</i> -MeO) C_6H_4^a	82	91

a) Reacción llevada a cabo con DBU

Esquema 4.11

Por otra parte, Zhou y col. han demostrado que la presencia de una base, generalmente una amina terciaria, no siempre es necesaria en las reacciones catalizadas por AgOAc , siendo suficiente la basicidad del propio ión acetato para generar el metalodipolo.^{124e} La combinación de cantidades catalíticas de esta sal de plata (3 mol%) y de nuevo una ferrocenil-PHOX como ligando quiral (4.3 mol%) proporciona buenos rendimientos (56-99%) y excelentes *endoselectividades* (*ed* >96%) y *enantioselectividades* (88-98% *ee*) en la reacción del maleato de dimetilo con iminoésteres aromáticos y alifáticos del glicinato de metilo (esquema 4.12). También se emplearon otros dipolarófilos menos reactivos como el acrilato de *terc*-butilo, el fumarato de metilo y la *N*-fenilmaleimida, manteniéndose una elevada inducción asimétrica (88-93% *ee*).

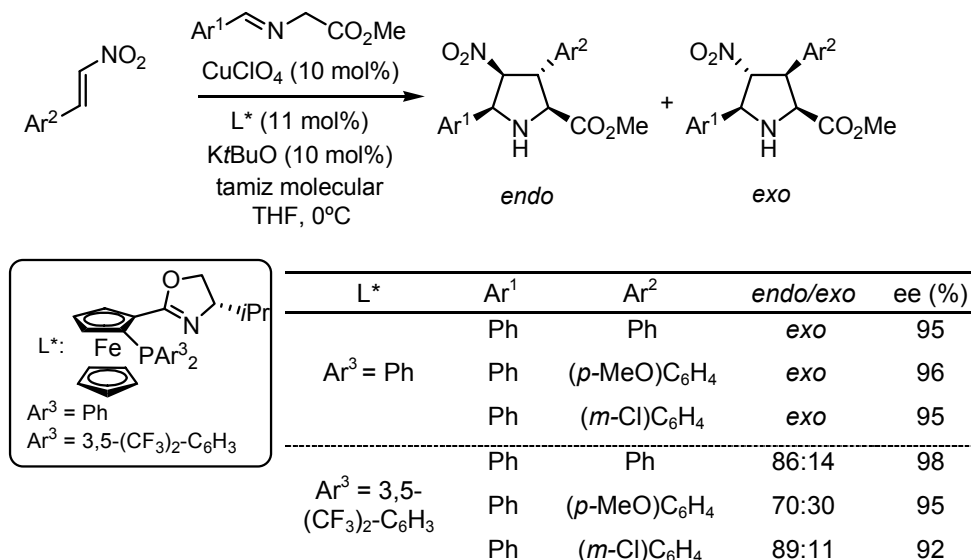
124 (e) W. Zeng, Y.-G. Zhou, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5055.



Esquema 4.12

Muy recientemente el grupo de Hou ha descrito diversos ejemplos de reacción 1,3-dipolar de iluros de azometino con nitro olefinas catalizada por el sistema catalítico CuClO₄/ferrocenil-PHOX (10 mol%). Este sistema permite cambiar la estereoselectividad endo/exo variando las propiedades electrónicas del ligando. Así, la utilización de grupos arilo con sustituyentes ricos en electrones en el átomo de fósforo del ligando conduce mayoritariamente a los aductos *exo*, mientras que si los sustituyentes son electrón-aceptores se obtienen los aductos *endo* de forma mayoritaria.¹⁴⁶ En ambos casos las enantioselectividades son elevadas (generalmente >90% ee). En el siguiente esquema se muestran algunos de estos resultados.

146 X.-X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X.-L. Hou, Y.-D. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979.

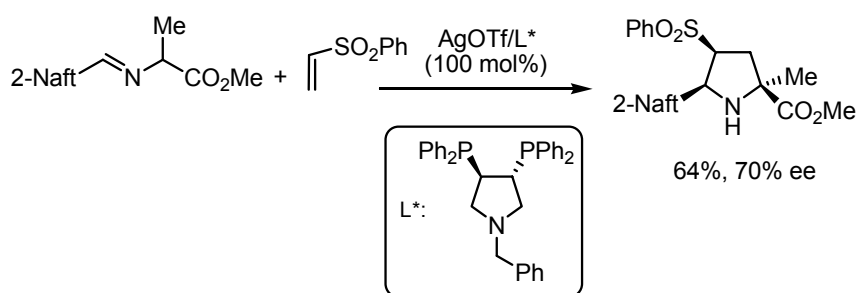


Esquema 4.13

A la vista de este conjunto de precedentes, una primera conclusión fácilmente extraíble es que la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino catalizada por complejos metálicos quirales es una reacción muy reciente, en rápido progreso y cuyo control estereoquímico depende fuertemente de varios parámetros. Por ejemplo, cambios en la estructura del ligando quiral y/o la geometría del metal parecen influir enormemente en la *endo/exo*-selectividad del proceso. Un claro ejemplo de este fenómeno lo constituyen los últimos precedentes mencionados (esquemas 4.11, 4.12 y 4.13): un mismo tipo de ligando quiral, ferrocenil-PHOX, puede formar parte de un sistema catalítico altamente *endo*- o *exo*-selectivo en función del metal empleado o de los sustituyentes presentes en el ligando. En general, los sistemas catalíticos descritos hasta ahora se han utilizado esencialmente en la reacción de iminoésteres aromáticos derivados del glicinato con un reducido número de dipolarófilos diactivados (maleatos, fumaratos y

maleimidias) y monoactivados (acrilatos), con enantioselectividades muy variables.

Por último, por su relación directa con los objetivos de esta tesis doctoral, el único ejemplo de utilización de una vinil sulfona en una reacción 1,3-dipolar asimétrica de iluros de azometino promovida por ácidos de Lewis quirales fue descrita por Grigg en 1995 (esquema 4.14).¹⁴⁷ Este ejemplo está basado en la utilización de AgOTf como fuente metálica y una bisfosfina C₂ con estructura pirrolidínica. Sin embargo, es de escasa utilidad práctica al transcurrir con moderado rendimiento (64%) y enantioselectividad (70% ee), además de requerir cantidades estequiométricas de fuente metálica y ligando quiral. Por otra parte, en esta publicación se sugiere que la reacción es *endo*-selectiva, pero no se aporta ningún dato que avale esta asignación estereoquímica.



Esquema 4.14

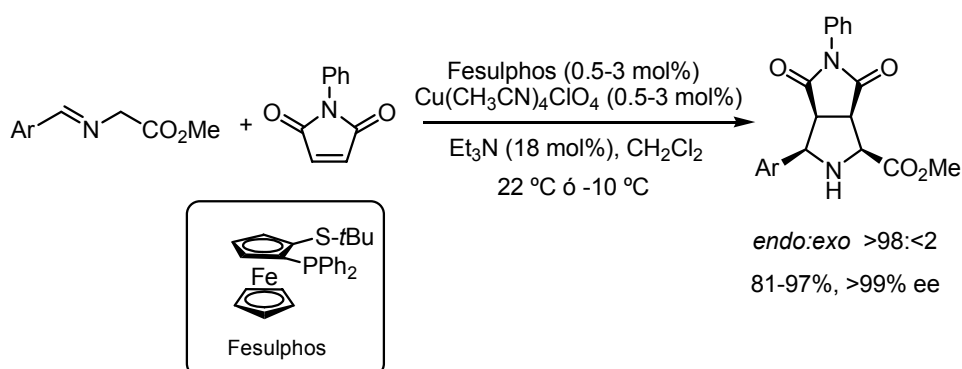
4.1.3. Antecedentes de nuestro grupo investigador

Los resultados comentados en el apartado 4.1.2 ponen de manifiesto que, a pesar de que se habían descrito sistemas catalíticos muy eficaces para la cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino, especialmente aquéllos basados en combinaciones Ag(I)/ligandos P,N para reacciones *endo*-selectivas y Cu(I)/ligandos P,N para procesos *exo*-selectivos, aún estábamos muy lejos de un sistema catalítico general.

147 R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2475.

Teniendo en cuenta el interés y las limitaciones existentes para esta importante reacción, el descubrimiento de procedimientos que permitan ampliar el rango de iluros de azometino constituye un gran reto. En este área, y en el contexto más general de utilización de los ligandos Fesulphos (sulfenilfosfinoferrocenos) en catálisis asimétrica, nuestro grupo investigador ha descrito muy recientemente que este tipo de ligandos, en combinación con catálisis por cobre, proporcionan excelentes resultados en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino.¹⁴⁸

Según se indica en el esquema 4.15 la combinación del ligando Fesulphos y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ constituye un excelente ácido de Lewis quiral en la cicloadición de iluros de azometino y maleimidas. La reacción transcurre con completas enantioselectividades (>99% ee) y diastereoselectividades (*endo/exo* >98:<2) para una amplia variedad de iminoésteres aromáticos con independencia de su naturaleza estérica y electrónica. Es importante destacar que en su conjunto, estos valores de control estereoquímico son los más elevados descritos en la bibliografía para la cicloadición 1,3-dipolar asimétrica de iluros de azometino. Otras ventajas de esta nueva metodología son la utilización de una carga de catalizador reducida (0.5-3 mol%) y condiciones de reacción suaves (temperatura ambiente o inferior).



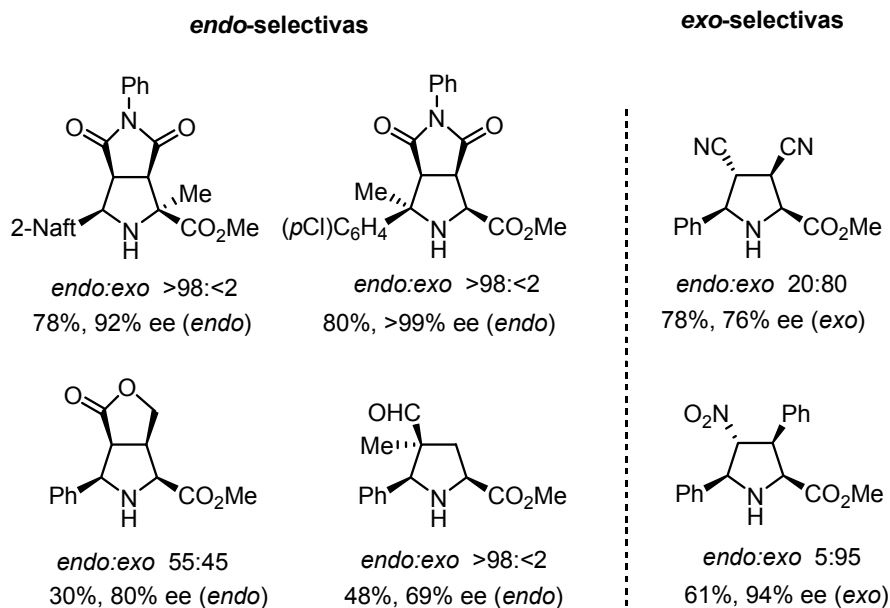
Esquema 4.15

Como muestra de la gran tolerancia estructural de este método, iminoésteres derivados de cetiminas también dan lugar a la reacción de cicloadición,

148 S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16394.

permitiendo la preparación de derivados de prolina con centros cuaternarios en C-5 con completa diastereoselectividad y excelentes excesos enantioméricos (93-99% ee). Especialmente destacable es el caso de cetiminas derivadas de cetonas no simétricas que conducen a la generación de centros cuaternarios estereogénicos. Estos constituyen los primeros ejemplos descritos de síntesis enantioselectiva de pirrolidinas con centros cuaternarios en C-5.

El alcance estructural de esta metodología se ha extendido a una amplia variedad de dipolarófilos tanto diactivados (fumaratos, maleatos, maleimidias) como monoactivados (nitroalquenos, aldehídos y ésteres α,β -insaturados). En el siguiente esquema se representan algunos de los productos de cicloadición más representativos obtenidos siguiendo esta metodología. Sin embargo, como en otros casos descritos previamente en la bibliografía (apartado 4.1.2), la *endo/exo*-selectividad de la cicloadición resultó ser muy dependiente del dipolarófilo utilizado. Así, mientras que los dipolarófilos carbonílicos condujeron, en general, a reacciones altamente *endo*-selectivas, las reacciones de dipolarófilos no carbonílicos, como fumarodinitirilo y nitroestireno, transcurrieron con selectividad *exo*.

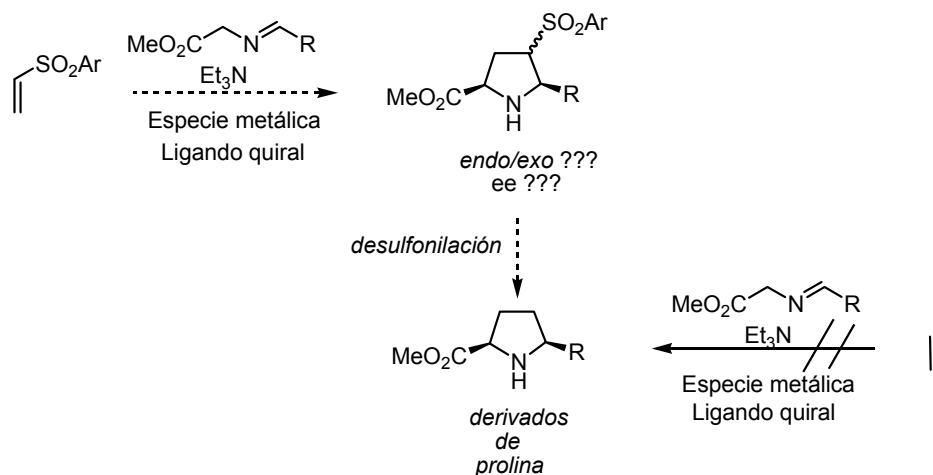


Esquema 4.16

4.1.4. Planteamiento y objetivos

Con estos antecedentes resulta claro el interés que tendría la ampliación de este estudio a otros dipolarófilos con gran potencial sintético, concretamente las vinil sulfonas, que hasta el presente no habían sido utilizadas en procesos catalíticos asimétricos de cicloadición 1,3-dipolar. Dado el excelente comportamiento del sistema catalítico Fesulphos/CuClO₄ con otros dipolarófilos éste sería el punto de partida del presente estudio. No obstante, también se considerarían otras fuentes metálicas y otros ligandos quirales en la optimización del proceso.

Por otra parte, las sulfonil pirrolidinas quirales que se obtendrían como productos de reacción deberían ser excelentes intermediarios en la síntesis de prolina 5-sustituidas tras la eliminación reductora del grupo sulfonilo. Es importante destacar que de acuerdo con esta secuencia en dos etapas (cicloadición 1,3-dipolar + desulfonilación reductora), la vinil sulfona actuaría como equivalente sintético del etileno, un tipo de dipolarófilo inerte en procesos 1,3-dipolares asimétricos con iluros de azometino.



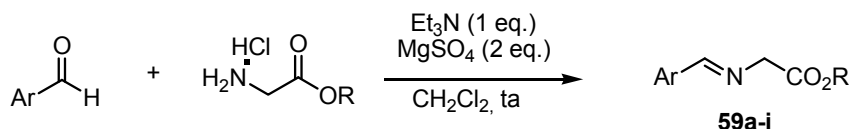
Esquema 4.17

4.2. Síntesis de los α -iminoésteres y las vinil sulfonas de partida

4.2.1. Síntesis de los α -iminoésteres

Con el propósito de disponer de iluros de azometino de naturaleza lo más variada posible, decidimos sintetizar ariliminas derivadas del glicinato de metilo y de *terc*-butilo con diferentes propiedades estereoelectrónicas. Los ariliminoésteres aromáticos se prepararon fácilmente siguiendo el procedimiento general descrito en la bibliografía.¹⁴⁹ Así, los sustratos **59a-i** se obtuvieron con buenos rendimientos (56-92%) mediante condensación del clorhidrato del aminoácido correspondiente con el aldehído adecuado en presencia de Et₃N y MgSO₄ como agente deshidratante, en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, y posterior filtración de la mezcla de reacción y eliminación del disolvente a presión reducida (tabla 4.1). El producto así obtenido tiene un grado de pureza elevado (>95%) por lo que no es necesaria una posterior etapa de purificación cromatográfica.

Tabla 4.1. Síntesis de arilglicinatos **59**



entrada	Ar	R	imina	rdto (%)
1	Ph	Me	59a	90
2	(<i>p</i> -F)C ₆ H ₄	Me	59b	56
3	(<i>p</i> -OMe)C ₆ H ₄	Me	59c	72
4	(<i>m</i> -F)C ₆ H ₄	Me	59d	88
5	(<i>m</i> -OMe)C ₆ H ₄	Me	59e	69
6	(<i>m</i> -Me)C ₆ H ₄	Me	59f	92
7	2-Naft	Me	59g	84
8	(<i>o</i> -Me)C ₆ H ₄	Me	59h	80
9	Ph	<i>t</i> Bu	59i	80

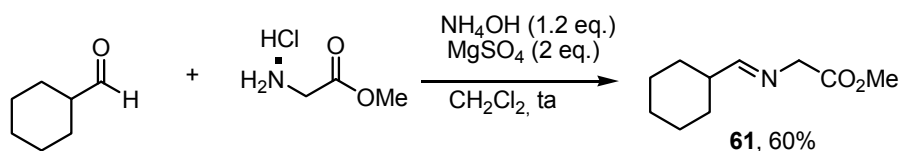
149 Para la síntesis de aril y alquiliminoésteres, véase por ejemplo: D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791.

También se preparó el aril iminoéster α -metilado **60** siguiendo el mismo procedimiento: condensación del clorhidrato del leucinato de metilo con benzaldehído en presencia de Et_3N y MgSO_4 (CH_2Cl_2 , temperatura ambiente) (esquema 4.18).



Esquema 4.18

Por último, se sintetizó un iminoéster de naturaleza alifática **61** por condensación de la amina libre del glicinato de metilo con ciclohexanocarbaldehído (esquema 4.19).¹⁵⁰ La apreciable inestabilidad de la imina resultante hace necesaria su utilización inmediata tras preparación de la misma.



Esquema 4.19

4.2.2. Síntesis de aril vinil sulfonas

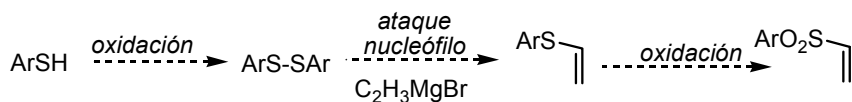
Como se comentó en el capítulo introductorio de esta memoria, en reacciones anteriores desarrolladas por nuestro grupo investigador con aril vinil sulfonas, tales como la reacción de Heck^{38o,p} o la adición enantioselectiva de ácidos borónicos catalizada por rodio,^{38r,s} la sustitución existente en el grupo arilo unido a la sulfona resultó ser uno de los factores más determinante en el transcurso

¹⁵⁰ La amina libre se obtiene mediante neutralización del clorhidrato del glicinato de metilo con una disolución de NH_4OH al 30%. Véase el procedimiento detallado en el Capítulo 5 (Parte Experimental).

³⁸ (o) P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1291. (p) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, *7*, 1511. (r) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195. (s) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961.

estereoquímico de la reacción. Por ello, aparte de la vinil fenil sulfona comercial (**62**), decidimos preparar una serie de aril vinil sulfonas con distintas propiedades estéricas y/o existencia de heteroátomos susceptibles de coordinación con el metal de transición.

El siguiente esquema muestra la ruta sintética general elegida para abordar dicha síntesis: oxidación de los tioles comerciales al correspondiente disulfuro, reacción de sulfenilación con bromuro de vinil magnesio y oxidación final de tioéter a sulfona.



Esquema 4.20

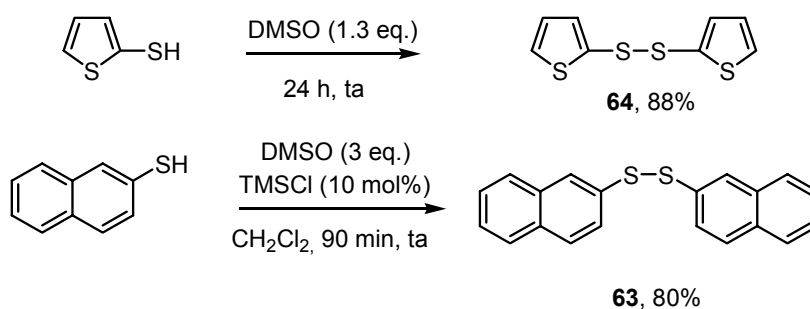
- Preparación de los disulfuros

Existen una gran cantidad de métodos para transformar tioles en los correspondientes disulfuros.¹⁵¹ Entre éstos, posiblemente el más sencillo consista en la utilización de DMSO como agente oxidante.¹⁵² Así, el simple tratamiento de 2-mercaptotiofeno con DMSO durante 24h a temperatura ambiente proporcionó el disulfuro **64** con un 88% de rendimiento. Por el contrario, el mismo procedimiento aplicado al 2-naftalenotiol condujo a una conversión incompleta. Este inconveniente pudo resolverse fácilmente utilizando la combinación descrita DMSO/TMSCl que presenta un mayor poder oxidante.¹⁵³ En estas condiciones el disulfuro de β-naftaleno **63** se obtuvo con un 80% de rendimiento tras hora y media de reacción (esquema 4.21).

151 (a) M. C. Noureldin, J. Hendry, D. G. Lee, *Synthesis* **1998**, 1587. (b) H. Firouzabadi, M. Abbassi, B. Karimi, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2527. (c) V. Kesavan, D. Bonnet-Delpon, J. P. Begue, *Synthesis* **2000**, 223. (d) H. Fujihara, R. Akashi, N. Furukawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 616. (e) H. M. Meshram, R. Kache, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2403. (f) G. Lu, Y. Zhang, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 4479. (g) A. McKillop, D. Koyuneu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5007.

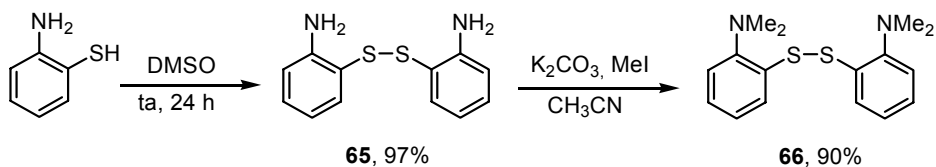
152 D. Villemin, D. Goussu, *Heterocycles* **1989**, 29, 1255.

153 B. Karimi, H. Hazarkhani, D. Zareyee, *Synthesis* **2002**, 2513.



Esquema 4.21

Con objeto de estudiar aril vinil sulfonas potencialmente coordinantes, como las que contienen los grupos 2-piridilo y *o*-dimetilaminofenilo, era necesario disponer previamente de los disulfuros precursores. El disulfuro de 2-piridina es comercial mientras que el disulfuro *o*-dimetilaminofenilo **66** se preparó por oxidación del correspondiente tiol comercial¹⁵⁴ y posterior alquilación del grupo amino libre con exceso de yodometano en presencia de K₂CO₃ como base (esquema 4.22).



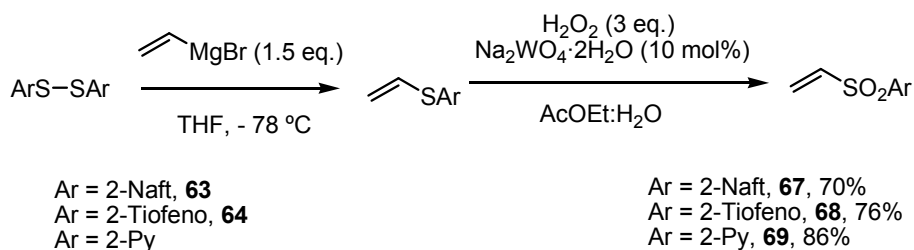
Esquema 4.22

- Preparación de las vinil sulfonas

El tratamiento de los disulfuros sintetizados con bromuro de vinil magnesio condujo limpiamente a los vinil tioéteres, que sin purificación posterior fueron oxidados a las correspondientes vinil sulfonas utilizando como oxidante la

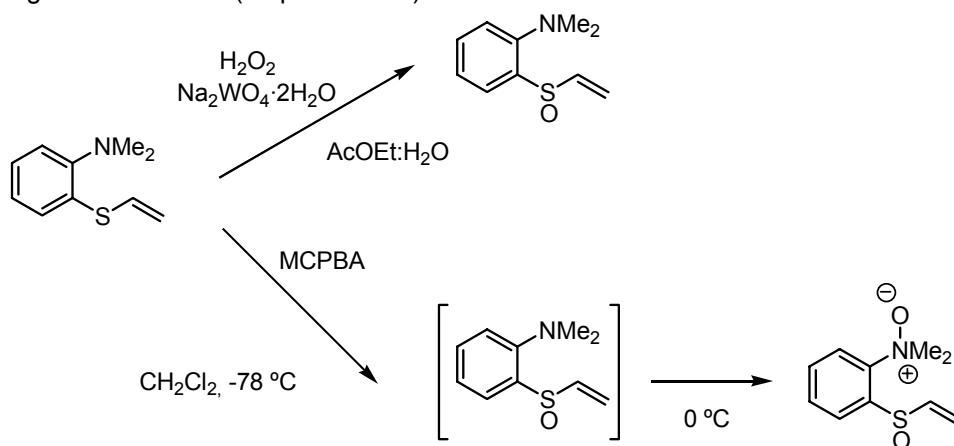
154 W. E. Fristad, J. R. Peterson, *Synth. Commun.* **1985**, 15, 1.

combinación de wolframato sódico y H_2O_2 , que tan eficaz había sido en la preparación de otras sulfonas (capítulo 2 de esta memoria). De esta manera se sintetizaron las vinil sulfonas derivadas de 2-naftilo, 2-tiofeno y 2-piridina (**67**, **68** y **69** respectivamente). Los rendimientos indicados en el esquema 4.23 corresponden al proceso global (vinilación + oxidación).



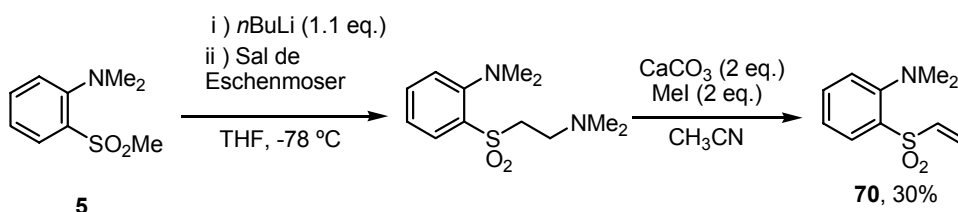
Esquema 4.23

En cambio la vinil sulfona portadora del *o*-dimetilaminofenilo **70** no se pudo obtener siguiendo esta metodología. La oxidación del vinil tioéter con wolframato y H_2O_2 proporcionó de manera mayoritaria el vinil sulfóxido. La conversión de éste a su sulfona no tuvo lugar incluso aumentando la cantidad de oxidante y los tiempos de reacción. Como alternativa obvia decidimos utilizar MCPBA como agente oxidante. Este peroxiácido proporcionó a $-78\text{ } ^\circ\text{C}$ el vinil sulfóxido, pero un aumento de temperatura se tradujo en la oxidación del átomo de nitrógeno en lugar del de azufre (esquema 4.24).



Esquema 4.24

Esta fácil competencia con procesos de N-oxidación nos obligó a cambiar el procedimiento de síntesis. Partiendo de la 2-dimetilaminofenil metil sulfona (**5**), su reacción de desprotonación con *n*BuLi y tratamiento con la sal de Eschenmoser¹⁵⁵ dio lugar a la β-aminosulfona, que sin purificación previa se trató con MeI/CaCO₃ proporcionando la vinil sulfona **70** con un rendimiento global del 30% tras purificación cromatográfica (procedimiento sin optimizar) (esquema 4.25).



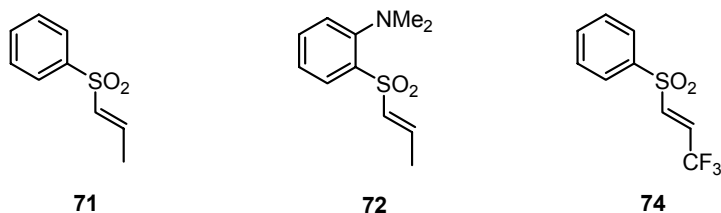
Esquema 4.25

- Preparación de vinil sulfonas sustituidas en β

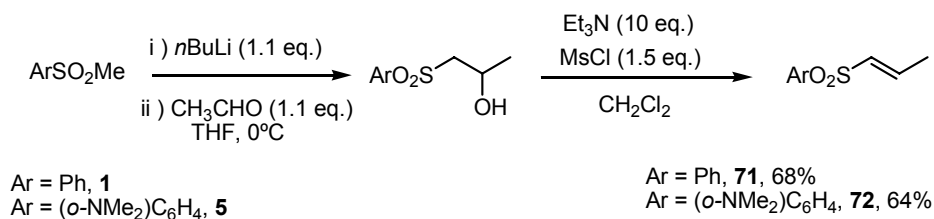
El empleo de sulfonas α,β-insaturadas sustituidas en la posición β conduciría tras reacción de cicloadición asimétrica con un iluro de azometino a pirrolidinas con cuatro centros quirales. Para estudiar el efecto del sustituyente en posición β sintetizamos las vinil sulfonas derivadas de fenilo y *o*-dimetilaminofenilo con un metilo en β (**71** y **72**). Con idea de incrementar la reactividad del doble enlace también se sintetizó la vinil sulfona **74** con un grupo CF₃ en β (esquema 4.26). Por otra parte, las pirrolidinas fluoradas podrían tener interés como agentes biológicamente activos.¹⁵⁶

155 J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Int. Engl. Ed.* **1971**, *10*, 330.

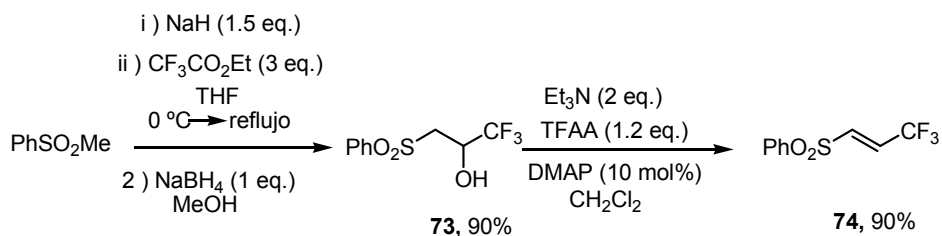
156 Revisiones bibliográficas sobre compuestos organofluorados: (a) J.-A. Ma, D. Cahard, *D. Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119. (b) K. Mikami, Y. Itoh, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1. (c) T. Hiyama, K. Kanie, T. Kusumoto, Y. Morizawa, M. Shimizu en *Organofluorine Compounds*; H. Yamamoto, Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (d) *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds*; A. Soloshonok, Ed.; Wiley: Chichester, 1999.

**Esquema 4.26**

La síntesis de **71** y **72** se realizó a partir de las correspondientes metil sulfonas mediante condensación de éstas con acetaldehído y posterior deshidratación formal con MsCl/Et₃N (esquema 4.27).

**Esquema 4.27**

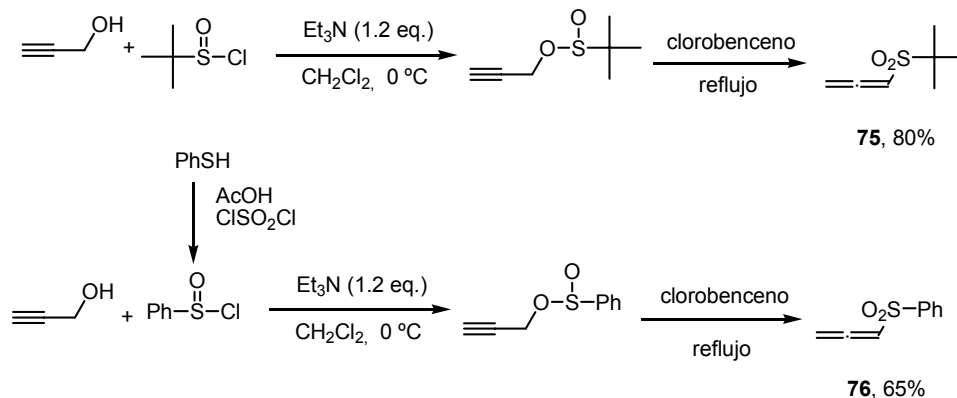
La preparación de la sulfona **74** se efectuó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía:¹⁵⁷ alquilación de la metil fenil sulfona **1** con trifluoroacetato de etilo, reducción de la β-cetosulfona intermedia a su alcohol **73** y deshidratación del mismo (81% rendimiento global) (esquema 4.28).

**Esquema 4.28**

157 H. Tsuge, T. Okano, S. Eguchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 2761.

- Preparación de otros dipolarófilos sulfonilados

Ampliando el repertorio de posibles dipolarófilos sulfonilados también se prepararon los 1-sulfonilalenos **75** y **76**. Estos compuestos se obtuvieron fácilmente siguiendo el proceso descrito en la bibliografía,¹⁵⁸ consistente en la reacción de sulfinilación de alcoholes propargílicos y posterior reacción de transposición [2,3] sulfinato-sulfona (esquema 4.29).¹⁵⁹ Para la preparación de la alenil sulfona **76** fue necesario generar previamente el cloruro de fenil sulfinilo a partir de bencenotiol, mientras que el cloruro de *tert*-butil sulfinilo necesario en la síntesis de **75** es comercial.¹⁶⁰



Esquema 4.29

4.3. Reacción modelo: optimización de las condiciones de reacción

4.3.1. Reacción catalizada por cobre

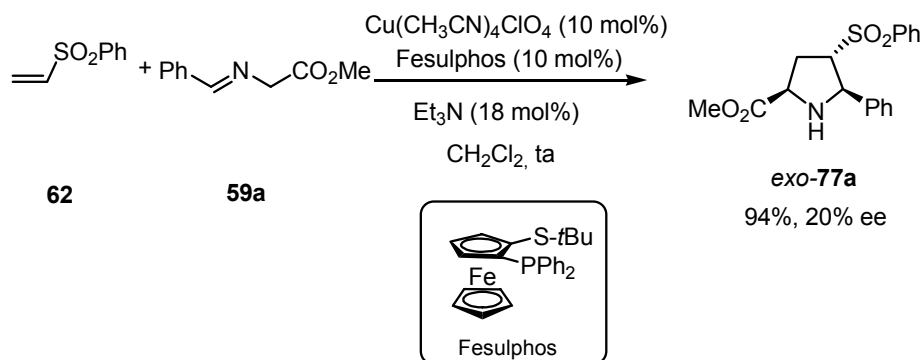
Como reacción modelo se escogió la cicloadición del *N*-bencilidenglicinato de metilo (**59a**) con la fenil vinil sulfona (**62**). En primer lugar se utilizaron las condiciones de reacción previamente puestas a punto por nuestro grupo investigador para otros dipolarófilos: $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ (10 mol%) como fuente metálica, Et_3N (18 mol%) como base, ligando Fesulphos (10 mol%) como

158 H.-J. Gais, M. van Gumpel, M. Schleusner, G. Raabe, J. Runsink, C. Vermeeren, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4275.

159 (a) S. Braverman en *The Chemistry of Sulfinic Acids, Esters and their Derivatives*; S. Patai, Ed.; Wiley: New York, 1990; cap. 11. (b) S. Braverman, H. Mechoulam, *Isr. J. Chem.* **1967**, 5, 71.

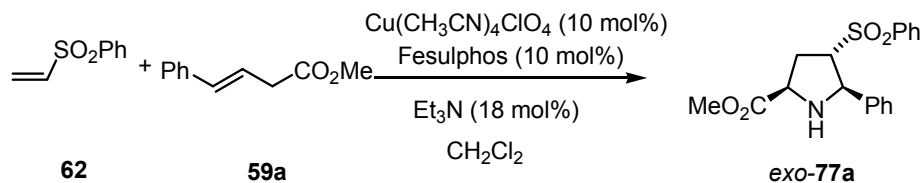
160 J.-H. Young, R. Herrmann, *Synthesis* **1987**, 72.

inductor quiral y CH_2Cl_2 como disolvente (esquema 4.30). En estas condiciones se observó una rápida evolución, aislándose el producto de cicloadición **77a** con un 94% de rendimiento tras 2 h a temperatura ambiente. Cabe destacar que la reacción transcurrió con completa regioselectividad y selectividad *exo* (la asignación estereoquímica establecida por difracción de rayos X se indica en el apartado 4.6). Sin embargo, la enantioselectividad fue muy pobre (20% ee) según pudo establecerse por HPLC (columna chiralpak AS).



Ante estos resultados parcialmente satisfactorios comenzamos a explorar diversas variables de reacción, comenzando por la temperatura y el disolvente (tablas 4.2 y 4.3).

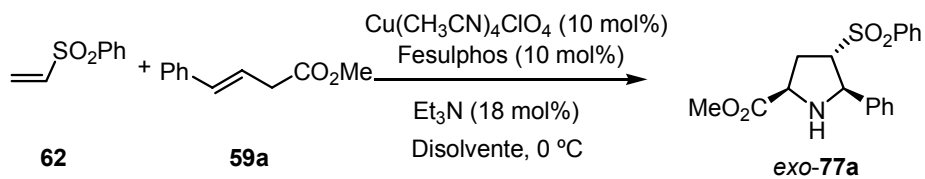
Tabla 4.2. Efecto de la temperatura



entrada	temperatura	tiempo (h)	rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	ta	2	94	20
2	0 °C	2	78	23
3	- 20 °C	6	62	24

a) En producto puro aislado tras cromatografía. b) Determinado por HPLC (Chiralpak AS).

Tabla 4.3. Efecto del disolvente



entrada	disolvente	tiempo (h)	rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	2	78	23
2	Tolueno	6	83	51
3	THF	6	65	47
4	Et ₂ O	6	51	40
5	DMF	6	46	37
6	Dioxano	6	62	35

a) En producto puro aislado tras cromatografía. b) Determinado por HPLC (Chiralpak AS).

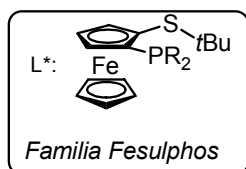
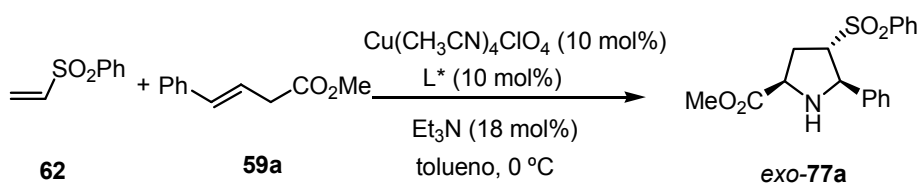
La disminución de la temperatura apenas se tradujo en un ligero incremento de la enantioselectividad (del 20 al 24% ee), aunque sí aumentaron sensiblemente los tiempos de reacción. Por el contrario, el disolvente sí resultó tener una influencia más pronunciada; de los seis disolventes considerados, el tolueno proporcionó la mejor enantioselectividad, alcanzándose un 51% de exceso enantiomérico. Con este disolvente se emplearon también otras bases como DPA, DBU y K₂CO₃, pero la inducción asimétrica se mantuvo prácticamente constante.

Por otra parte, el empleo de otras sales de cobre (I) como CuTC ó [Cu(OTf)]₂C₆H₆ condujo a peores rendimientos químicos y enantioselectividades.¹⁶¹

¹⁶¹ No se consideró el empleo de sales de Cu (II) ya que los ligandos Fesulphos sufren procesos de oxidación en presencia de dichas sales.

4.3.2. Influencia del ligando quiral

Como siguiente variable se estudió el efecto de la sustitución en el átomo de fósforo de los ligandos Fesulphos. Este parámetro había ejercido un papel crucial en anteriores reacciones desarrolladas en nuestro grupo investigador.¹⁶² Los resultados obtenidos con cuatro ligandos diferentes en tolueno como disolvente se indican en el esquema 4.31. En todos los casos la reacción siguió transcurriendo con completa selectividad *exo* y buenos rendimientos, pero lamentablemente la enantioselectividad sólo pudo mejorarse ligeramente del 51 al 59% ee (ligando Cy-Fesulphos).



R	rdto (%) ^a	ee (%) ^b
Ph	83	51
<i>o</i> -Tol	72	29
(<i>p</i> -F)C ₆ H ₄	79	53
Cy	71	59

a) En producto puro aislado tras cromatografía. b) Determinado por HPLC (Chiralpak AS).

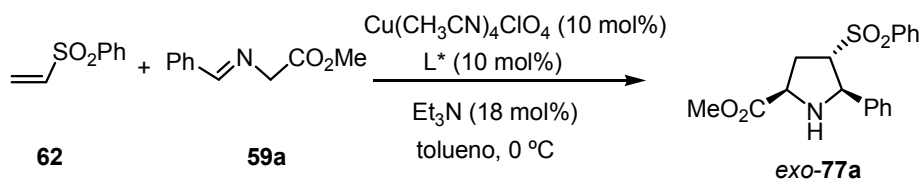
Esquema 4.31

Llegados a este punto decidimos evaluar diversos ligandos quirales comerciales, ampliamente utilizados en procesos de catálisis asimétrica. Para cubrir un espacio estructural amplio se consideraron ligandos bidentados con

162 Sustituciones alílicas catalizadas por Pd: a) O. García Mancheño, J. Priego, S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, T. Llamas, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3679.
 Desimetrización de oxabicyclos: b) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17938.
 Reacción de aza-Diels Alder asimétrica: c) O. García Mancheño, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 456.
 Reacción de Mannich asimétrica: d) A. Salvador González, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2977.

coordinación P,P (Binap, Chiraphos, Norphos, Phanephos), N,N (bisoxazolinas; Bn-BOX), N,N,N (Py-BOX) e incluso un ligando monodentado (fosforamidito de Feringa). Los resultados obtenidos en las condiciones óptimas de reacción ($\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ como sal de cobre, Et_3N como base y tolueno como disolvente) se indican en la tabla 4.4.

Tabla 4.4. Estudio de ligandos quirales comerciales



entrada	ligando	rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	(<i>R</i>)-Binap	63	-26
2	(<i>S,S</i>)-Chiraphos	21	-19
3	(<i>S,S</i>)-Norphos	29	-42
4	(<i>S</i>)-Phanephos	71	-37
5	(<i>R,R</i>)-BnBOX	19	5
6	(<i>R,R</i>)-PyBOX	2	9
7	Fosforamidito	65	3

a) En producto puro aislado tras cromatografía. b) Determinado por HPLC (Chiralpak AS).

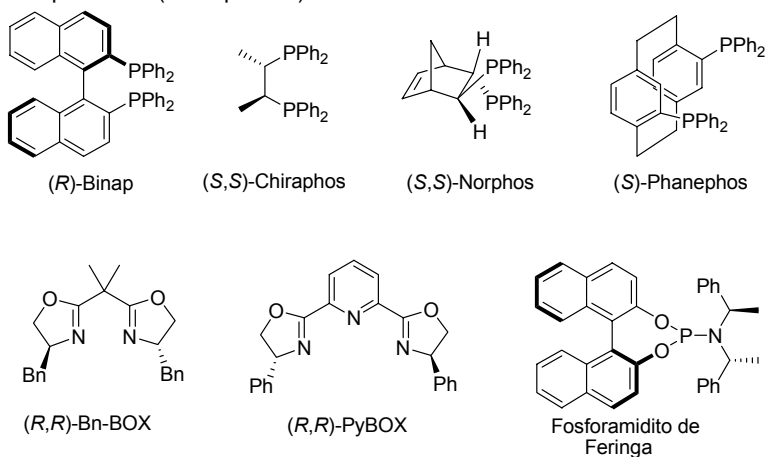
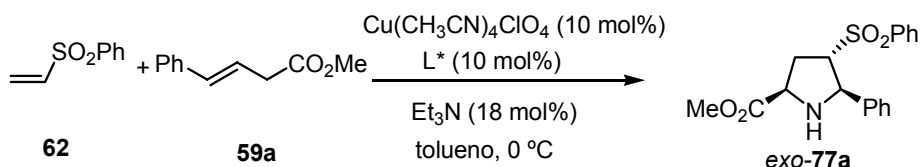


Figura 4.3

Sin embargo, ninguno de los ligandos quirales comerciales evaluados superó los resultados obtenidos con los ligandos ferrocénicos de tipo Fesulphos, transcurriendo en todos los casos la reacción con rendimientos (entradas 2, 3, 5 y 6) y/o enantioselectividades muy bajas (entradas 2, 5, 6 y 7).

A la vista de que el soporte ferrocénico parecía ser el más adecuado para esta reacción asimétrica, exploramos finalmente una serie de ligandos de ferroceno comercializados por la compañía Solvias (concretamente los ligandos Josiphos, Mandyphos, Walphos (I y II) y Taniaphos). Los resultados obtenidos en tolueno como disolvente se recogen en la tabla 4.5.

Tabla 4.5. Estudio de ligandos quirales ferrocénicos comerciales



entrada	ligando	rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	Josiphos	64	-4
2	Mandyphos	77	16
3	Walphos I	62	58
4	Walphos II	78	62
5	Taniaphos	87	83 (99) ^c

a) En producto puro aislado tras cromatografía. b) Determinado por HPLC (Chiralpak AS). c) ee tras recristalización (hexano-CH₂Cl₂).

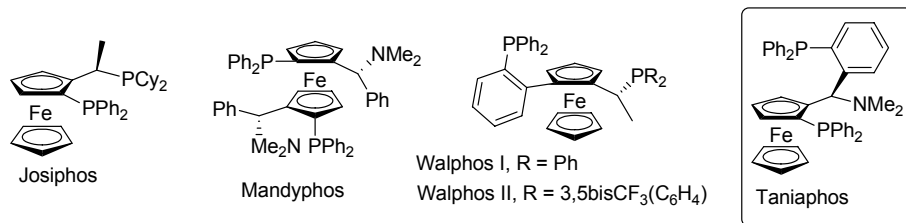


Figura 4.4

Para nuestra satisfacción los ligandos Walphos (entradas 3 y 4) igualaron la inducción asimétrica obtenida con los ligandos Fesulphos y el ligando Taniaphos

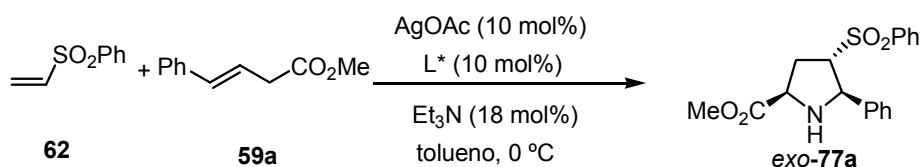
la superó holgadamente (83% ee). Es importante destacar que tras una única recrystalización, la pureza enantiomérica de **77a** se incrementó del 83% al >99% ee (45% de rendimiento en la cristalización).

Por último se confirmó que en el caso del Taniaphos el tolueno también era el disolvente óptimo, siendo el CH_2Cl_2 el que condujo a la peor inducción asimétrica (62% ee).

4.3.3. Reacción catalizada por plata

Como se ha comentado en el apartado introductorio del presente capítulo la plata ha sido el metal más empleado en cicloadiciones 1,3-dipolares, siendo el AgOAc la sal más habitual. Debido a ello nos propusimos evaluar también esta especie de plata en la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con vinil sulfonas para ello aquellos ligandos quirales que mejores resultados nos habían proporcionado en la catálisis por cobre. Estos resultados se resumen en la tabla 4.6.

Tabla 4.6. Reacción 1,3-dipolar asimétrica catalizada por plata



entrada	ligando	rdto (%) ^a	ee (%) ^b
1	Binap	90	-13
2	Ph-Fesulphos	58	62
3	Cy-Fesulphos	82	51
4	o-Tol-Fesulphos	66	20
5	F-Fesulphos	47	52
6	Walphos I	75	-6
7	Walphos II	91	-40
8	Taniaphos	76	63

a) En producto puro aislado tras cromatografía. b) Determinado por HPLC (Chiralpak AS).

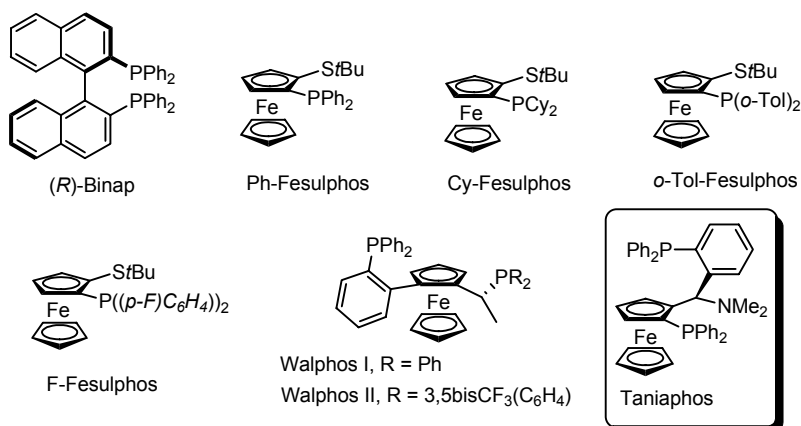


Figura 4.5

En esta ocasión también fueron los ligandos ferrocénicos muy superiores al Binap, siendo el Taniaphos y el Ph-Fesulphos los ligandos que mejores resultados proporcionaron (63 y 62% ee, respectivamente, entradas 2 y 8). No obstante, las inducciones fueron en general inferiores a los resultados obtenidos con $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$. La reacción transcurrió nuevamente con completa selectividad *exo* y buenos rendimientos químicos.

4.4. Influencia de la sustitución del grupo sulfonilo

Una vez fijada la combinación $\text{CuClO}_4/\text{Taniaphos}$ como el sistema catalítico óptimo, estudiamos el efecto de la sustitución en la aril vinil sulfona. Los resultados obtenidos en la reacción de las vinil sulfonas **62** y **67-70** con la imina modelo se indican en la tabla 4.7, de la que se extraen las siguientes conclusiones:

a) Reactividad, regio y *exo*-selectividad.

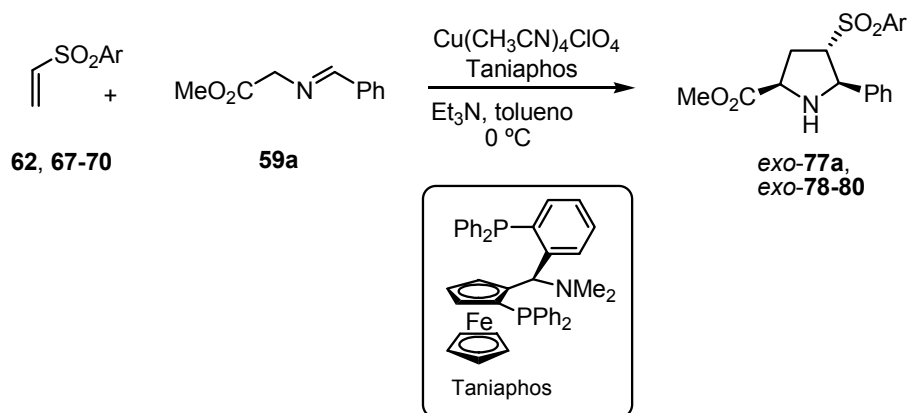
Al igual que con la sulfona modelo **62**, la cicloadición con las vinil sulfonas **67-69** fue completamente regio y diastereoselectiva, proporcionando un único diastereoisómero *exo* en la reacción con el iminoéster **59a**. La configuración de los aductos **78-80** se estableció por analogía química con la de **77a** y por la similitud de sus datos de ^1H RMN. A diferencia de las vinil sulfonas **67-69**, que condujeron a los aductos con muy buenos rendimientos (71-87%, entradas 2-4), la sulfona portadora del grupo *o*-dimetilaminofenilo **70** resultó ser inerte en las condiciones de reacción (entrada 5).

b) Enantioselectividad.

Como mejor resultado, la 2-tiofenil vinil sulfona (**68**) proporcionó idéntica inducción asimétrica a la sulfona modelo **62** (83% ee, entradas 1 y 3). Enantioselectividades inferiores se obtuvieron con la naftilsulfona **67** (75% ee, entrada 2) y, especialmente, la piridilsulfona **69** (50% ee, entrada 4).

En definitiva, ninguna de las vinil sulfonas consideradas mejoró los niveles de enantioselectividad obtenidos con la fácilmente asequible fenil vinil sulfona (**62**), por lo que esta sulfona se utilizó en el posterior estudio del alcance estructural de la reacción.

Tabla 4.7. Efecto de la sustitución en el grupo sulfonilo



ent ^a	sulfona	tiempo (h)	producto	rdto (%) ^b	ee (%) ^c
1		4	77a	87	83
2		24	78	71	nd (75) ^d
3		3	79	87	83
4		3	80	72	50
5		24	nr	nr	nr

a) Condiciones de reacción: sulfona (1 eq.), iminoéster (1 eq.), $\text{Cu(CH}_3\text{CN)}_4\text{ClO}_4$ (10 mol%), Taniaphos (10 mol%), Et_3N (18 mol%), tolueno, 0°C . b) Producto puro aislado tras cromatografía. c) Determinado por HPLC (Chiralpak AS). d) ee calculado en su *N*-metil derivado.

4.5. Alcance estructural

4.5.1. Sustitución en el iminoéster

Para estudiar la generalidad de la cicloadición 1,3-dipolar con la fenil vinil sulfona se evaluó una amplia variedad de precursores de iluros de azometino. Estos resultados se indican en la tabla 4.8, de la que se extraen las siguientes conclusiones:

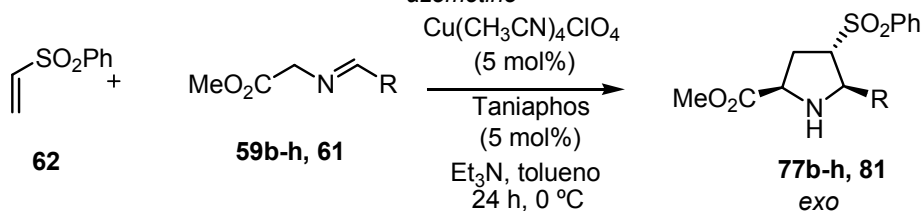
a) Reactividad

Comprobamos que reduciendo la carga catalítica de 10 mol% a 5 mol% se obtenían idénticos resultados, aunque la reacción era más lenta (24 h). La cicloadición transcurrió con buenos rendimientos y completa *exo*-selectividad con todos los iminoésteres arílicos (71-92%, entradas 1-7). Sin embargo, se obtuvo un menor rendimiento significativamente menor con el iminoéster alifático **61** (50%, entrada 8).

b) Enantioselectividad

La enantioselectividad fue buena en general (80-85% ee). No obstante, la reacción con iminas más voluminosas, como la 2-naftil imina **59g** o la *o*-tolil imina **59h** fue menos enantioselectiva (65% y 41% ee, entradas 6 y 7). Así mismo, también se observó con la ciclohexil imina **61** un descenso de la inducción (69% ee, entrada 8). En las entradas 3 y 5 no pudo determinarse directamente el exceso enantiomérico en las pirrolidinas **77d** y **77f** al ser imposible separar por HPLC quiral los picos de ambos enantiómeros en el racémico. Este problema pudo resolverse mediante *N*-metilación (MeI/K₂CO₃) de dichas pirrolidinas y estudio por HPLC (columna Chiralpak AS) de las pirrolidinas *N*-metiladas resultantes.

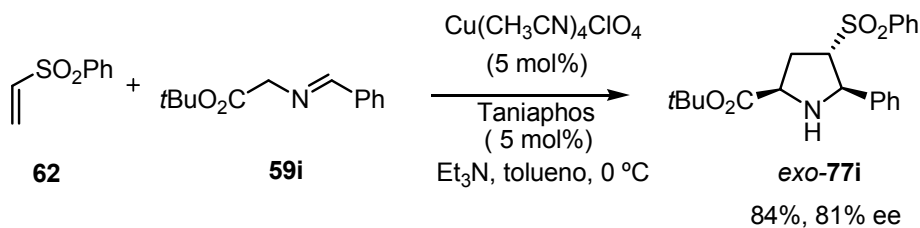
Tabla 4.8. *Reacción 1,3-dipolar asimétrica de la fenil vinil sulfona con diversos iluros de azometino*



ent ^a	imina	R	producto	rdto (%) ^b	ee (%) ^c
1	59b	(<i>p</i> -F)C ₆ H ₄	77b	91	82
2	59c	(<i>p</i> -OMe)C ₆ H ₄	77c	71	84
3	59d	(<i>m</i> -F)C ₆ H ₄	77d	83	nd (85) ^e
4	59e	(<i>m</i> -OMe)C ₆ H ₄	77e	71	85
5	59f	<i>m</i> -Tol	77f	74	nd (79) ^e
6	59g	2-Naft	77g	71	65
7	59h	<i>o</i> -Tol	77h	92	41
8	61	Cv	81	50	69

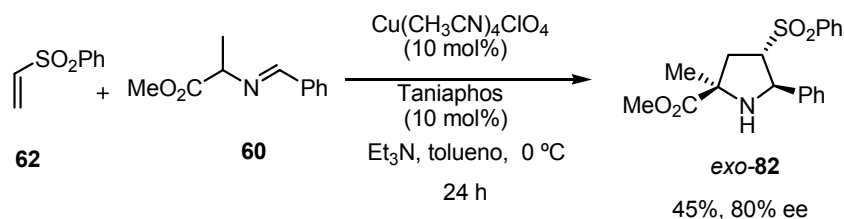
a) Condiciones de reacción: sulfona (1 eq.), iminoéster (1 eq.), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ (5 mol%), Taniaphos (5 mol%), Et_3N (18 mol%), tolueno, 0 °C, 24 h. b) En producto puro aislado tras cromatografía. c) Determinado por HPLC (Chiralpak AS). d) ee calculado en las *N*-Metil pirrolidinas.

Por otra parte, la fenil imina del glicinato de *tert*-butilo **59i** proporcionó con un 84% de rendimiento y un ee del 81% el producto de cicloadición **77i**, lo que sugiere que la sustitución del éster afecta poco a la enantioselectividad del proceso (esquema 4.32)



Esquema 4.32

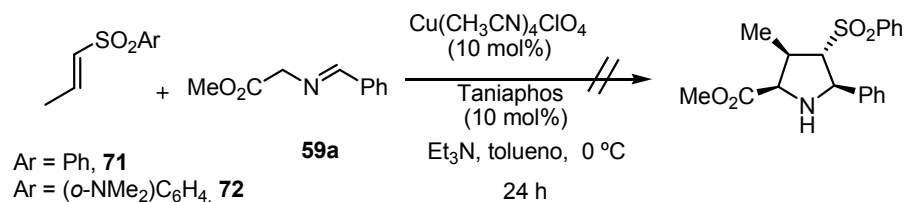
Por último, el precursor del dipolo 1,3 sustituido en α **60** proporcionó una pirrolidina con un centro estereogénico cuaternario en C-2 (80% ee) (esquema 4.33). Sin embargo, en este caso el rendimiento químico fue más moderado (45%), posiblemente debido a la sensibilidad del proceso a factores estéricos en esta posición.



Esquema 4.33

4.5.2. Vinil sulfonas β -sustituidas

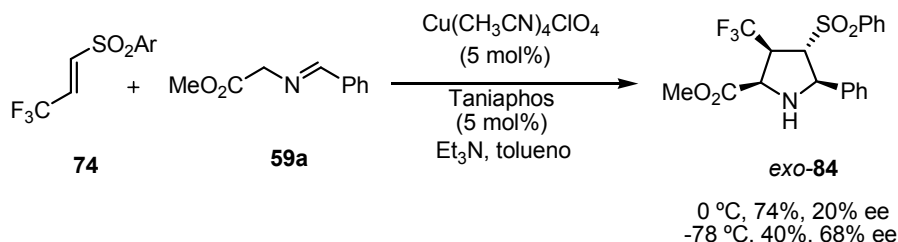
Coherentemente con la importancia de los efectos estéricos, la presencia de un grupo metilo en posición β de la vinil sulfona se tradujo en la prácticamente total inhibición de la cicloadición. El sustrato **71** proporcionó una mezcla de pirrolidinas con muy baja conversión ($\leq 10\%$), que no fueron aisladas, mientras que el derivado de *o*-dimetilaminofenilo **72** resultó completamente inerte en las condiciones de reacción (esquema 4.34).



Esquema 4.34

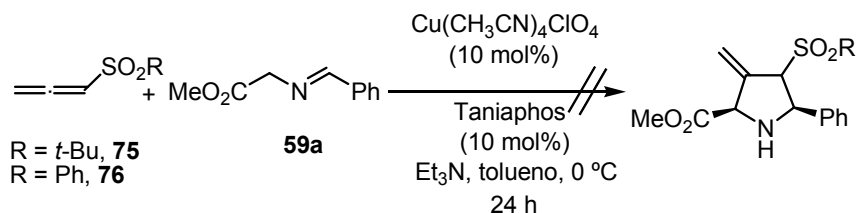
La vinil sulfona **75**, portadora de un grupo trifluorometilo, y por tanto activada electrónicamente, sí reaccionó en las condiciones habituales de reacción, proporcionando con buen rendimiento (74%) la pirrolidina **84** con completa regioselectividad y *exo*-selectividad. Lamentablemente, esta buena reactividad

no fue acompañada de un elevado control enantioselectivo, ya que sólo se obtuvo un 20% ee. La elevada reactividad de este dipolarófilo pobre en electrones nos permitió llevar a cabo la reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, aumentando considerablemente el exceso enantiomérico (68% ee), aunque a costa del rendimiento químico (40%) al no completarse la reacción tras 24 h (esquema 4.35).



Esquema 4.35

Por último se estudió la cicloadición con los sulfonil alenos **75** y **76**, con los que cabría esperar una significativa reactividad debido a la tensión aportada por la agrupación alénica. Sin embargo, no se observó reacción alguna tras 24 h en las condiciones óptimas de reacción (esquema 4.36).



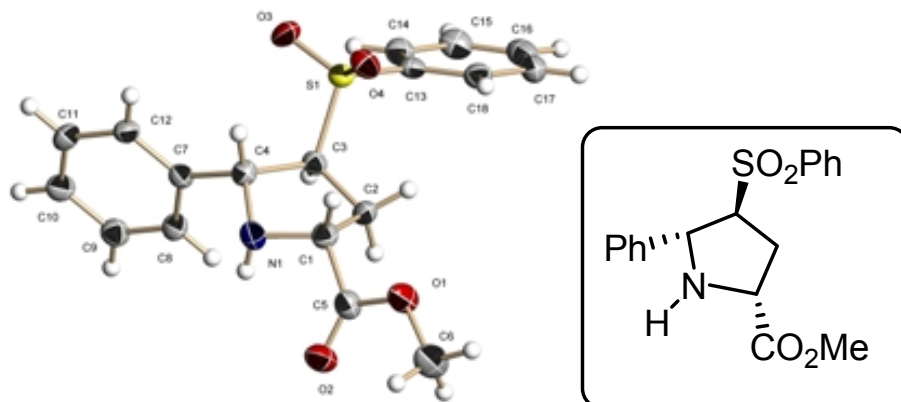
Esquema 4.36

4.6. Asignación configuracional

La recristalización de una muestra enriquecida de **77a** (83% ee) en CH_2Cl_2 /hexano a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ proporcionó la pirrolidina **77a** en forma

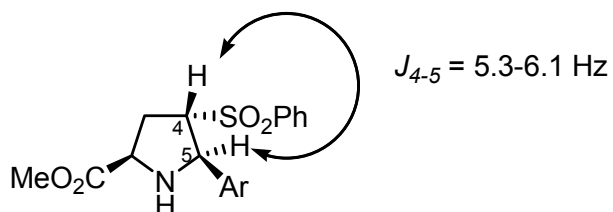
enantioméricamente pura ($ee > 99\%$ ee determinado por HPLC). Estos cristales fueron adecuados para estudios de difracción de rayos X. De esta manera se pudo establecer de manera inequívoca la configuración relativa (*exo*) y absoluta (*2R,4S,5R*).

Figura 4.7. Estructura cristalina de *exo-77a*



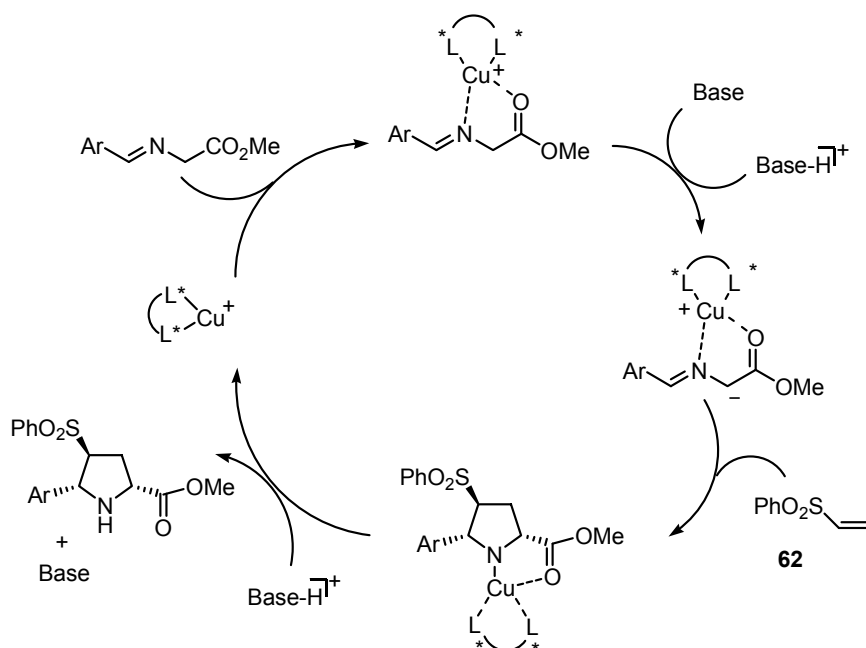
Por analogía química, y dado que todos las cicloadiciones 1,3-dipolares proporcionaron un único diastereoisómero, se ha supuesto que la reacción es completamente *exo*-selectiva en todos los casos. De acuerdo con ello, todas las 4-sulfonil pirrolidinas obtenidas presentan una constante de acoplamiento similar en torno al enlace C4-C5 ($J_{4-5} = 5.3\text{-}6.1$ Hz), exceptuando **81** y **82** ($J_{4-5} = 7.1$ y 8.3 Hz respectivamente). Tanto la pirrolidina **82** con un centro cuaternario en C-2 como la pirrolidina **81** con un grupo alquílico en C-5 pueden presentar un ángulo diedro algo distinto, lo que explicaría la variación observada en la constante de acoplamiento J_{4-5} en los aductos *exo* (figura 4.8).

Figura 4.8. Constante de acoplamiento C4-C5



4.7. Interpretación mecanística

En el esquema 4.37 se muestra el mecanismo generalmente aceptado para la cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis. Primero es necesario generar el 1,3-dipolo, para lo cual tienen que suceder dos cosas: coordinación del mismo al metal y abstracción del protón situado en α al éster por parte de la base. A continuación tiene lugar el proceso de cicloadición propiamente dicho.¹⁶³ Por último, la descoordinación del metal conduciría a la pirrolidina deseada por un lado y la regeneración de la especie catalítica por otro.



Esquema 4.37

¹⁶³ Para esta etapa se ha propuesto tanto un mecanismo concertado como por pasos (adición de Michael seguido de ciclación). Véase: a) M. Ayerbe, A. Arrieta, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1795. b) S. Vivanco, B. Lecea, A. Arrieta, P. Prieto, I. Morao, A. Linden, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6078.

De acuerdo con esta propuesta mecanística la etapa responsable de la enantioselectividad del proceso sería la reacción del metalodipolo quiral con la fenil vinyl sulfona (**62**). Con anterioridad, en nuestro grupo investigador se realizaron cálculos teóricos sobre las estructura más favorable para el complejo Fesulphos-Cu-dipolo. Esta estructura se indica en la figura 4.9.

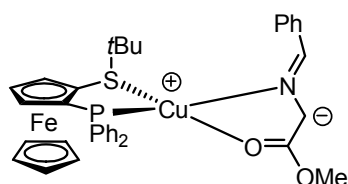
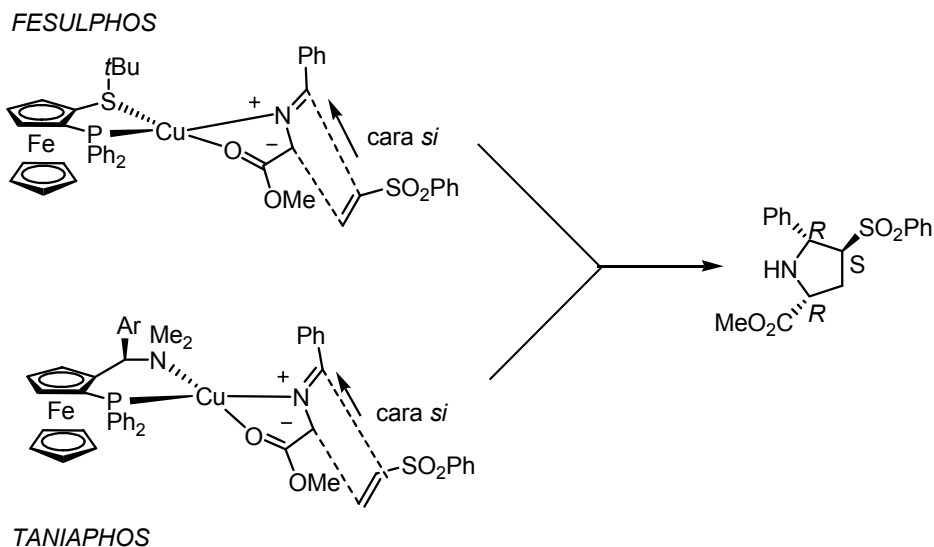


Figura 4.9

Parámetros relevantes	
d (S-Cu) (Å)	2.713
d (P-Cu) (Å)	2.300
d (N-Cu) (Å)	2.094
d (O-Cu) (Å)	2.156
∠ P-Cu-N (°)	153.8
∠ S-Cu-N (°)	112.6

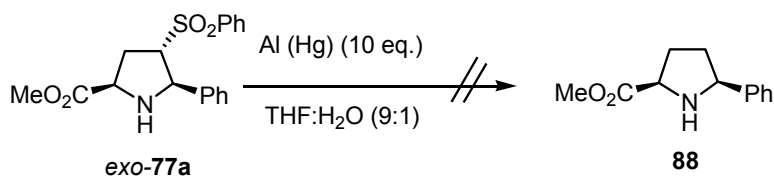
En ella el átomo de cobre presenta una estructura tetraédrica distorsionada, con coordinación simultánea al ligando Fesulphos (coordinación P,S) y al dipolo (coordinación N,O). De acuerdo con este complejo, la aproximación *exo*, estéricamente más favorable que la *endo*, por la cara menos impedida del dipolo (cara *si* con respecto a la imina), de modo que se evitan las interacciones con el resto *terc*-butilo sobre el azufre y fenilo en el fósforo, explicaría la formación mayoritaria de la pirrolidina (2*R*,4*S*,5*R*). Aunque no hemos realizado ningún cálculo teórico al respecto, un modelo similar podría operar en el caso del ligando Taniaphos, estructuralmente bastante similar al ligando Fesulphos (esquema 4.38).



Esquema 4.38

4.8. Eliminación del grupo sulfonilo: aplicaciones sintéticas

La eliminación del grupo sulfonilo se intentó en primer lugar utilizando amalgama de aluminio.¹⁶⁴ El tratamiento del cicloaducto **77a** con Al(Hg) en THF:H₂O a temperatura ambiente durante 24 h condujo a la recuperación del mismo sin alterar (esquema 4.39).

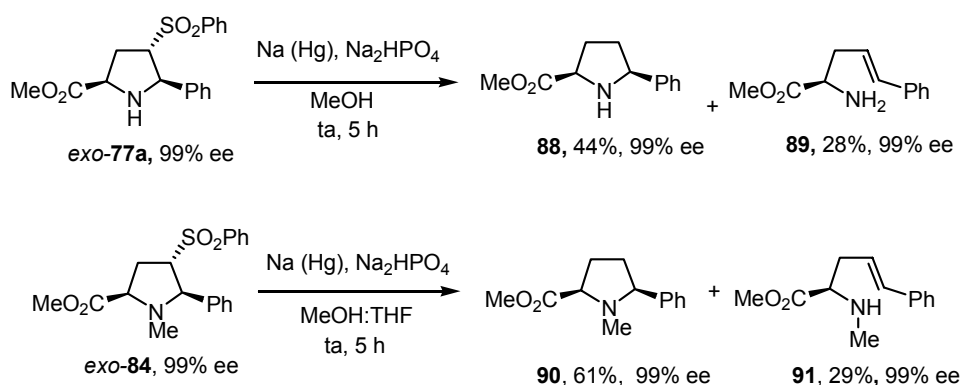


Esquema 4.39

164 E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345.

A continuación se estudió la desulfonilación con amalgama de sodio.^{114,165} Sorprendentemente, este reductor condujo a la obtención del derivado desulfonilado esperado **88** (44%), acompañado de una considerable cantidad del producto abierto **89** (28%) procedente de una eliminación tipo Julia. Como alternativa se utilizó magnesio como agente reductor, pero se observó igualmente la formación de pirrolidina y producto abierto.

Finalmente, el mejor resultado se obtuvo mediante desulfonilación de la pirrolidina *N*-metilada (obtenida por metilación de con MeI/K₂CO₃) con amalgama de sodio, que proporcionó la pirrolidina 2,5-disustituida **90** con un 61% de rendimiento en producto tras cromatografía, junto con un 29% de producto abierto **91**. Por otra parte, se confirmó que la reacción transcurre sin epimerización de ningún centro. Así, a partir de la sulfonil *N*-metil pirrolidina **84** con un exceso enantiomérico del 99% se obtuvo la pirrolidina desulfonilada **90** con idéntica pureza enantiomérica.



Esquema 4.40

Este resultado pone de manifiesto la utilidad de la fenil vinil sulfona como equivalente sintético del etileno en procesos catalíticos asimétricos con iluros de azometino.

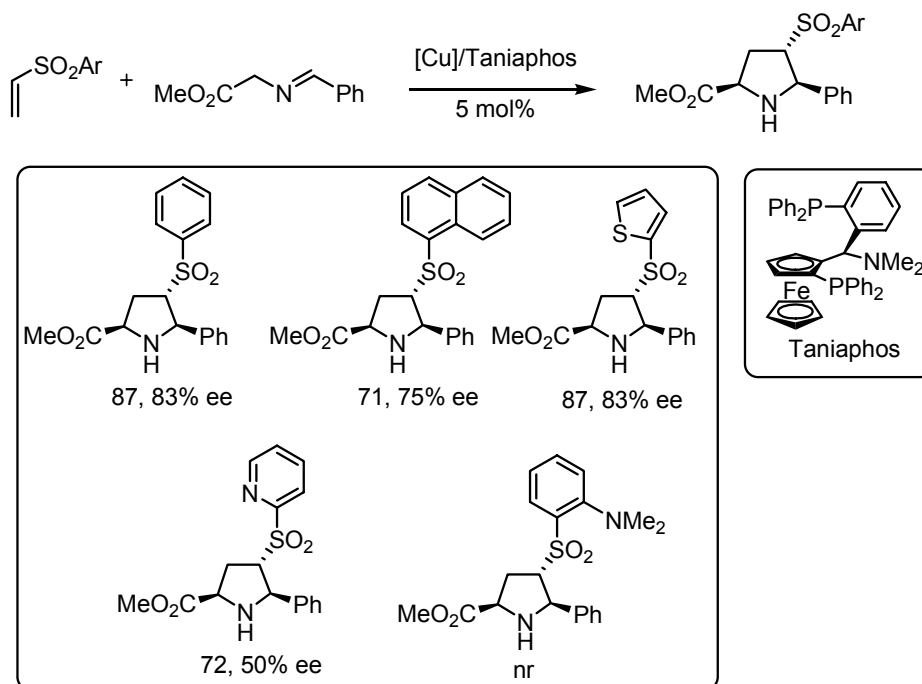
114 M. Hudicky en *Reductions in Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, New York, 1984, p. 212.

165 Para desulfonilación de una pirrolidina con Na(Hg), véase: E. Vedejs, J. W. Grissom, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3238.

4.9. Conclusiones

1) Se ha desarrollado **el primer método catalítico asimétrico de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino con vinil sulfonas**. Entre las diversas fuentes de cobre y ligandos quirales estudiados, se ha demostrado que la combinación Taniaphos-CuClO₄ constituye un excelente ácido de Lewis quiral para esta cicloadición.

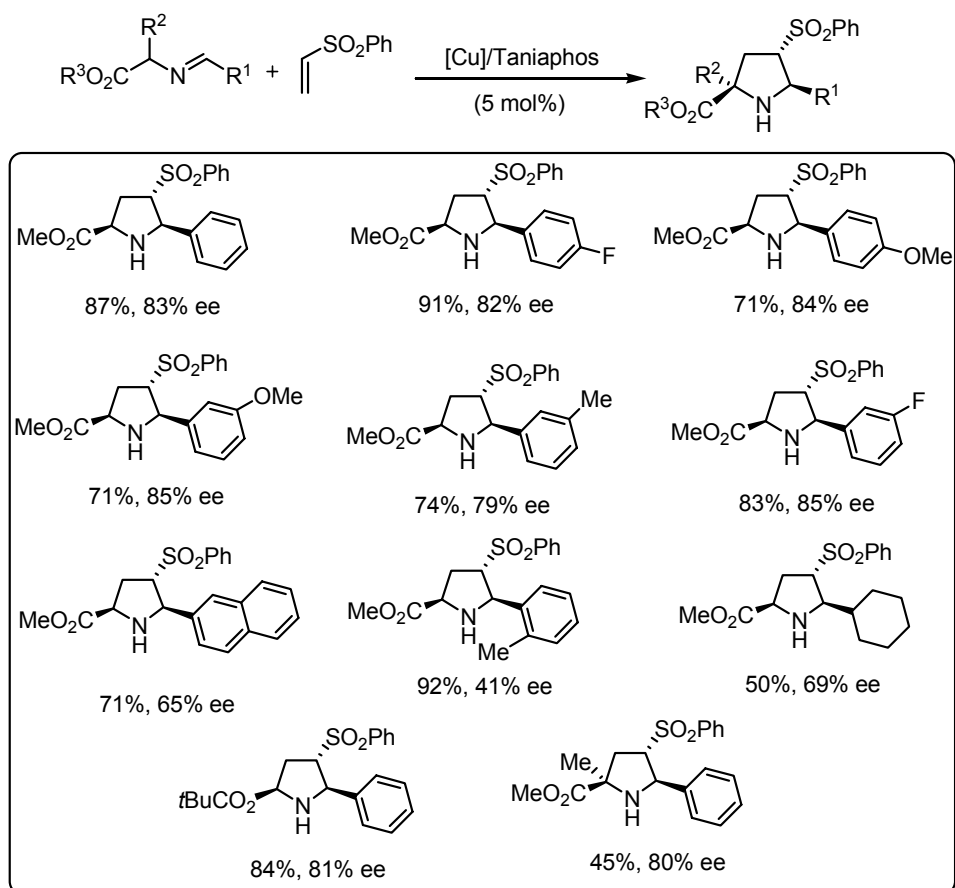
En la reacción modelo de la imina de la glicina con aril vinil sulfonas con diferentes propiedades estéricas y coordinantes, las 2-tiofenil vinil sulfona, y, especialmente, la fenil vinil sulfona proporcionaron los mejores niveles de reactividad y enantioselectividad.



Condiciones de reacción:
 imina (1 eq.), sulfona (1 eq.), Cu(CH₃CN)₄ClO₄ (5 mol%), Taniaphos (5 mol%),
 Et₃N (18 mol%), tolueno, 0 °C, 24h

Esquema 4.41

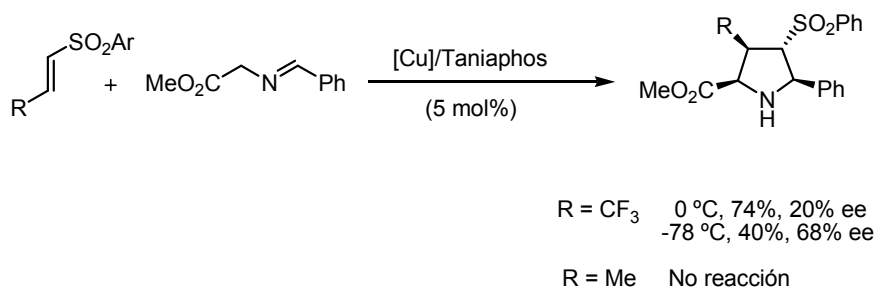
2) Utilizando fenil vinyl sulfona como dipolarófilo y 5 mol% del sistema catalítico $\text{CuClO}_4/\text{Taniaphos}$ la reacción 1,3-dipolar presenta gran generalidad con respecto a la sustitución en el iluro de azometino, obteniéndose en todos los casos las correspondientes pirrolidinas con buen rendimiento (45-92%), completa *exo*-selectividad y elevado exceso enantiomérico (41-85% ee).



Condiciones de reacción:
 imina (1 eq.), sulfona (1 eq.), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ (5 mol%), Taniaphos (5 mol%),
 Et_3N (18 mol%), tolueno, 0 °C, 24h

Esquema 4.42

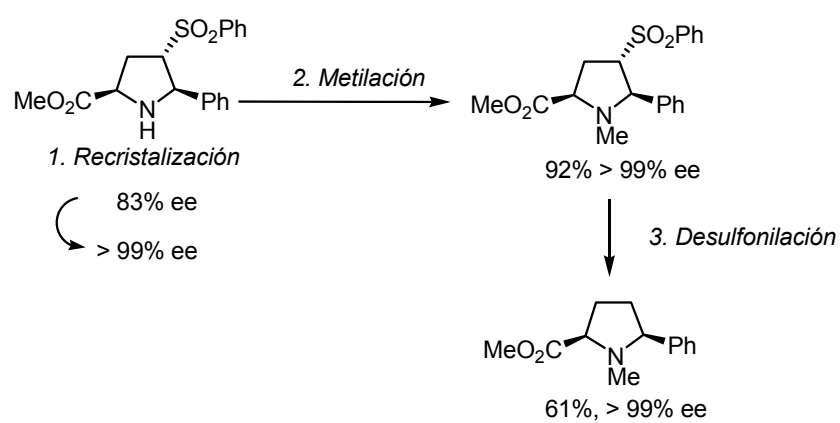
3) Este procedimiento es también aplicable a vinil sulfonas sustituidas con grupos electrónatrayentes (p.ej. CF_3), pero no con grupos electróndadores (p.ej. CH_3).



Condiciones de reacción:
 imina (1 eq.), sulfona (1 eq.), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ (5 mol%), Taniaphos (5 mol%),
 Et_3N (18 mol%), tolueno, 24h

Esquema 4.43

4) La recrystalización de las pirrolidinas obtenidas permite incrementar la pureza óptica hasta valores superiores al 99% ee. La *N*-metilación de las mismas y eliminación reductora del grupo sulfonilo conduce a pirrolidinas 2,5-disustituidas ópticamente puras. Estos compuestos presentan una gran utilidad potencial en química médica y organocatálisis.



Condiciones de reacción:

- 1) Recrystalización (Hexano/CH₂Cl₂ -20°C)
- 2) K₂CO₃ (3 eq.), MeI (1.5 eq.), DMF, ta, 4h
- 3) 5% Na(Hg), Na₂HPO₄ (3 eq.), MeOH/THF (2/1), ta, 5h

Esquema 4.44

CAPÍTULO 5

PARTE EXPERIMENTAL

A. Técnicas generales

Cromatografía

Cromatografía en capa fina

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de aluminio con gel de sílice (*Merck*-60 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor.

Cromatografía en columna

Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM). El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen. Los productos de mono- y diarilación del capítulo 2 se pueden aislar con una pureza superior mediante cromatografía en columna de fase reversa con gel de sílice (*Merck*, lichoprep RP-18, 40-63 μm).

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Los excesos enantioméricos (ee) se han determinado en un aparato *Agilent 1100*. Las columnas quirales, el flujo (mL/min) y el eluyente se indican en cada caso.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se han realizado a temperatura ambiente en los equipos *Bruker AC-300* (300 y 75 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm), tomando como referencia el disolvente empleado: CDCl_3 (7.26 y 77.0 ppm). Si no se especifica lo contrario los espectros se han realizado en CDCl_3 . Asimismo, para cada compuesto se especifica los desplazamientos químicos, la multiplicidad de las señales, el número de protones (deducidos por integración) y el valor de las constantes de acoplamiento J (Hz). En todos los casos se hizo un análisis de primer orden de las señales del espectro.

Para describir la multiplicidad de las señales observadas se han utilizado las siguientes abreviaturas: bs (singlete ancho), d (doblete), m (multiplete), c (cuartete), s (singlete), t (triplete).

Los espectros NOE se obtuvieron en un espectrómetro *Bruker AC-300*, en el servicio interdepartamental de investigación (SIdI) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Hewlett-Packard HP-5985* usando técnicas de impacto electrónico, FAB o APCI.

Análisis Elemental

Los análisis elementales se han realizado con un analizador *Perkin-Elmer serie II 2400 CHN* en el servicio interdepartamental de investigación (SIdI) de la Universidad Autónoma de Madrid.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión (P.f.) se han determinado en un aparato *GallenKamp* en tubos capilares abiertos.

Rotaciones específicas

Los valores de rotación óptica ($[\alpha]_D$) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (cg/mL) utilizados.

B. Disolventes, reactivos y condiciones de reacción

Disolventes

Los disolventes anhidros utilizados en las reacciones bajo atmósfera de argón se sometieron a secado con tamiz molecular previamente activado en horno microondas.

Reactivos

Los reactivos se utilizaron directamente. La disolución comercial de *n*BuLi (2.5 M en hexano, Aldrich) se valoró con anterioridad a su uso empleando *N*-pivaloil-*o*-toluidina como indicador.¹⁶⁶

El Zn en polvo se activó según el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁶⁷

La amalgama de aluminio [Al(Hg)]¹⁶⁴ y de sodio [Na(Hg)] al 5%¹¹⁴ se prepararon según procedimientos descritos en la bibliografía.

El precatalizador de paladio Pd(OAc)₂ se obtuvo de Aldrich y Johnson Matthey.

Los ligandos quirales empleados se obtuvieron de Strem Chemicals y Solvias.

Condiciones de reacción

De forma general, las reacciones se han llevado a cabo en condiciones anhidras bajo atmósfera de argón.

El término “*proceso estándar de aislamiento*” se refiere a la separación de la fase orgánica, extracción reiterada de la fase acuosa con el disolvente orgánico (CH₂Cl₂, Et₂O ó AcOEt), secado del conjunto de las fases orgánicas con Na₂SO₄ o MgSO₄ y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

166 J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 509.

167 R. A. Holton, D. J. Crouse, A. D. Williams, R. M. Kenedy, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2317.

164 E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345.

114 M. Hudicky en *Reductions in Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, New York, 1984, p. 212.

5.1. Multiarilación de alil sulfonas

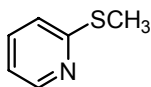
5.1.1. Síntesis de aril alil sulfonas

Fenil metil sulfona (1)

PhSO₂Me En un matraz de dos bocas de 1 litro, provisto de refrigerante de reflujo y embudo de adición, se prepara una disolución de tioanisol (60 mL, 0.5 mol) en AcOH glacial (250 mL). Esta disolución se enfría a 0 °C y se adiciona lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (184 mL). Finalizada la adición la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h, tras las cuales se deja alcanzar la temperatura ambiente y se elimina el AcOH a presión reducida. El residuo se disuelve en diclorometano y se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico. Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene la fenil metil sulfona como un sólido blanco (76 g, 95%).

P.f.: 86-87 °C. Bibl.:⁸¹ 85-87 °C.

¹H RMN: 7.91 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 3.05 (s, 3H).

Metil 2-piridil tioéter (2)¹⁶⁸

Sobre una disolución de 2-mercaptopiridina (5.0 g, 45 mmol) en THF (90 mL) y bajo atmósfera de argón se añade DBU (6.6 mL, 49.5 mmol) y se enfría a 0 °C. Se forma entonces un precipitado amarillo y se añaden 9 mL de CH₃CN para mejorar la solubilidad. A continuación se añade lentamente yoduro de metilo (3.1 mL, 49.5 mmol), se quita el baño de hielo y se deja agitar la mezcla durante 4 h. Se añade agua (40 mL) y tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1), obteniéndose **2** como un aceite incoloro (5.2 g, 92%).

¹H RMN: 8.42 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 2.55 (s, 3H).

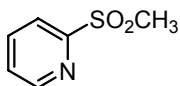
¹³C RMN: 159.9, 149.3, 135.6, 121.3, 119.0, 13.1.

81 D. N. Jones, M. J. Green, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 532.

168 D. J. Fry, J. P. Kendall, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1716.

EMAR (FAB+): calculada para C_6H_8NS $[M+H]^+$, 126.0377; encontrada, 126.0384.

Metil 2-piridil sulfona (**3**)¹⁶⁹



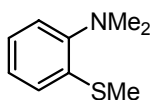
Sobre una disolución de **2** (5.0 g, 40 mmol) en AcOEt (50 mL) se añade H_2O (6 mL) y $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ (1.3 g, 4 mmol), y la suspensión resultante se enfría a 0 °C. Entonces se añaden gota a gota (controlando que la temperatura de reacción no sobrepase los 15 °C) 12.9 mL de H_2O_2 (disolución al 30%, 120 mmol). La reacción se agita a esa temperatura durante 30 min, se lleva a temperatura ambiente y se agita hasta desaparición del producto (1 h, seguimiento por TLC). Se enfría de nuevo a 0 °C y se añaden de forma controlada 10 mL de una disolución saturada de $NaHSO_3$ para destruir el exceso de H_2O_2 . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1), obteniéndose **3** como un aceite incoloro (6.3 g, >99%).

1H RMN: 8.77-8.70 (m, 1H), 8.12-7.89 (m, 2H), 7.62-7.49 (m, 1H), 3.21 (s, 3H).

^{13}C RMN: 157.8, 149.9, 138.3, 127.4, 121.0, 39.9.

EMAR (FAB+): calculada para $C_6H_8NO_2S$ $[M+H]^+$, 158.0276; encontrada, 158.0285.

2-(*N,N*-Dimetilamino)fenil metil tioéter (**4**)¹⁷⁰



Sobre una disolución de 2-aminotiofenol (5.0 g, 36 mmol) en DMF anhidra (60 mL), enfriada a 0 °C, se añade NaH (3.8 g, 144 mmol). La mezcla se agita durante 30 min a 0 °C y se añade lentamente MeI (11.2 mL, 180 mmol). La mezcla se diluye con 40 mL de DMF anhidra, se agita durante 24 h a temperatura ambiente y se trata con H_2O (30 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 20:1), obteniéndose **4** como un aceite amarillo (5.35 g, 89%).

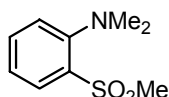
169 C. S. Giam, K. Kikukawa, D. A. Trujillo, *Organic Preparations and Procedures International* **1981**, 13, 137.

170 M. G. Cabiddu, S. Cabiddu, E. Cadoni, R. Cannas, S. De Montis, C. Fattuoni, S. Melis *J. Organomet. Chem.* **2001**, 620, 263.

$^1\text{H RMN}$: 7.16-7.05 (m, 4H), 2.75 (s, 6H), 2.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$: 136.0, 134.7, 124.8, 124.6, 123.8, 119.0, 44.3, 14.7.

2-(*N,N*-Dimetilamino)fenil metil sulfona (**5**)^{38p}



Sobre una disolución de **4** (3.4 g, 17.1 mmol) en MeOH (68 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (558 mg, 1.7 mmol) y H_2O_2 (17.5 mL, 170.8 mmol). La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, se diluye con CH_2Cl_2 (68 mL) y se añade una disolución saturada de NaHSO_3 al 10% (20 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 5:1), obteniéndose **5** como un sólido amarillo (2.94 g, 74%).

P.f.: 94-96 °C.

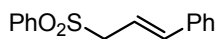
$^1\text{H RMN}$: 8.05 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.80 (s, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$: 153.8, 136.5, 134.5, 129.2, 124.9, 123.4, 46.0, 42.3.

EM (EI+): 199 (M^+ , 34), 184 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 35), 118 (73), 91 (100).

EMAR (FAB+): calculada para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 200.0745; encontrada: 200.0747.

3-Fenil-1-(Fenilsulfonil)-2-propeno (**6**)¹⁷¹



Sobre una disolución de **1** (1.25 g, 8 mmol) en THF (40 mL), enfriada a -78 °C, se añade una disolución 2.1 M de *n*BuLi en hexano (4.2 mL, 8.8 mmol). La disolución resultante se agita a -78 °C durante 1 h y se añade PhCH_2CHO (1.0 mL, 8.8 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a 0 °C y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene el alcohol intermedio. Una disolución de este alcohol sin purificar en CH_2Cl_2 (25 mL), enfriada a 0 °C, se trata sucesivamente con Et_3N (11.2 mL, 80 mmol) y MsCl (0.9 mL, 12 mmol). La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se

38 (p) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1511.

171 X. Sun, L. Wang, Y. Zhang *Synthetic Communications* **1998**, 28, 1785.

purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 10:1), obteniéndose **6** como un sólido blanco. (1.57 g, 78%).

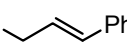
P.f.: 112 °C.

¹H RMN: 7.92-7.81 (m, 2H), 7.67-7.46 (m, 3H), 7.36-7.18 (m, 5H), 6.35 (d, *J*= 15.8 Hz, 1H), 6.08 (dt, *J*= 15.8, 7.7 Hz, 1H), 3.94 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H).

¹³C RMN: 139.2, 138.4, 135.7, 133.8, 129.0, 128.6, 128.5, 128.5, 126.6, 115.1, 60.5.

EM (FAB+): 259 (*M*⁺+H, 5), 117 (*M*⁺-PhSO₂, 100).

3-Fenil-1-(2-Piridilsulfonil)-2-propeno (**7**)¹⁷²

(2-Py)O₂S  Ph Sobre una disolución de **3** (1.3 g, 8.3 mmol) en THF (40 mL), enfriada a -78 °C, se añade una disolución 2.1 M de *n*BuLi en hexano (4.3 mL, 9.1 mmol). La disolución resultante se agita a -78 °C durante 1 h y se añade PhCH₂CHO (1.1 mL, 9.1 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a 0 °C y se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (1 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene el alcohol intermedio. Una disolución de este alcohol sin purificar en CH₂Cl₂ (25 mL), enfriada a 0 °C, se trata sucesivamente con Et₃N (11.2 mL, 80 mmol) y MsCl (0.9 mL, 12 mmol). Pasada una noche a temperatura ambiente se hidroliza con H₂O. Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1), obteniéndose **7** como un sólido blanco (1.5 g, 70%).

P.f.: 86°C.

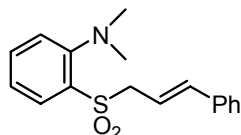
¹H RMN: 8.86-8.75 (m, 1H), 8.12-8.00 (m, 1H), 8.00-7.87 (m, 1H), 7.62-7.49 (m, 1H), 7.36-7.14 (m, 5H), 6.47(d, *J*= 15.8 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J*= 15.8, 7.7 Hz, 2H), 4.30 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H).

¹³C RMN: 156.7, 150.2, 139.5, 138.0, 135.7, 128.6, 128.5, 127.4, 126.6, 122.8, 114.4, 56.1.

172 J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, R. Lorne, O. Ruel *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1993**, 856.

EM (FAB+): 260 ($M^+ + H$, 39), 259 (M^+ , 15), 117 ($M^+ - C_6H_6SO_2$, 100).

3-Fenil-1-[2-(*N,N*-dimetilamino)fenilsulfonil]-2-propeno (**8**)



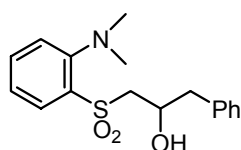
Sobre una disolución de **5** (1 g, 4.3 mmol) en THF (30 mL), enfriada a -78°C , se añade una disolución 2.1 M de *n*BuLi en hexano (2.3 mL, 4.8 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 20 min y se añade TMEDA (1.3 mL, 8.7 mmol). Pasados 10 minutos se enfría a -78°C y se añade PhCH_2CHO (0.6 mL, 4.8 mmol). Tras dejar que suba la temperatura lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 noche, se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene el alcohol intermedio **A**. Una disolución de este alcohol sin purificar **A** en CH_2Cl_2 (10 mL), enfriada a 0°C , se trata sucesivamente con Et_3N (4.3 mL, 30.8 mmol) y MsCl (358 μL , 4.6 mmol). La mezcla se agita una noche a temperatura ambiente y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 6:1), obteniéndose **8** como un aceite amarillo (612 mg, 47%) y recuperándose el alcohol intermedio **A** también como un aceite amarillo (339 mg, 24%).

^1H RMN: 8.03-7.97 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 6H), 6.44 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.04 (dt, $J = 15.8, 7.7$ Hz, 1H), 4.47-4.40 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 2H), 2.86 (s, 6H).

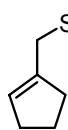
^{13}C RMN: 154.0, 138.2, 135.9, 134.7, 134.4, 130.9, 128.5, 128.2, 126.5, 124.9, 122.9, 116.0, 57.8, 46.4.

EM (EI+): 301 (M^+ , 27), 117 ($M^+ - o\text{-(NMe}_2\text{)C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$, 100).

3-Fenil-1-[2-(*N,N*-dimetilamino)fenilsulfonil]-2-propanol (**A**)



^1H RMN: 8.08-7.97 (m, 1H), 7.66-7.52 (m, 1H), 7.37-7.15 (m, 6H), 7.14-7.02 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.67 (bs, 1H), 3.35 (dd, $J = 14.5, 13.9$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 13.4, 5.9$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 13.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.50 (s, 6H).

1-[(Fenilsulfonil)metil]ciclopenteno (9)

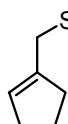
Sobre una disolución de **1** (2.5 g, 16.0 mmol) en THF (80 mL), enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añade una disolución 2.5 M de *n*BuLi en hexano (7.0 mL, 17.6 mmol). La disolución resultante se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y se añade ciclopentanona (1.56 mL, 17.62 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene el alcohol intermedio como un sólido blanco. Una disolución de este alcohol sin purificar y una cantidad catalítica de DMAP (195 mg, 1.6 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL), enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se trata sucesivamente con Et_3N (4.5 mL, 32 mmol) y TFAA (2.8 mL, 19.2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene la vinil sulfona intermedia. Una disolución de esta vinil sulfona en CH_2Cl_2 (30 mL) se trata con DBU (2.4 mL, 16 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1), obteniéndose **9** como un sólido blanco (3.36 g, 94%).

P.f.: $92\text{--}93\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bibl:¹⁷³ $95\text{--}96\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H RMN: 7.89-7.81 (m, 2H), 7.67-7.47 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.40-2.20 (m, 4H), 1.91-1.77 (m, 2H).

¹³C RMN: 138.8, 135.4, 133.5, 131.1, 128.9, 128.3, 58.8, 35.0, 32.8, 23.6.

EM (EI+): 222 (M^+ , 6), 143 (14), 81 (M^+ -PhSO₂, 100).

1-[(2-Piridilsulfonil)metil]ciclopenteno (10)

Sobre una disolución de **3** (1.77 g, 11.2 mmol) en THF (56 mL), enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añade una disolución 2.5 M de *n*BuLi en hexano (4.95 mL, 12.4 mmol). La disolución resultante se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y se añade ciclopentanona (1.1 mL, 12.4 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene el alcohol intermedio. Una disolución de este alcohol sin purificar y una cantidad catalítica de DMAP (134 mg, 1.1 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se trata

173 N. Ono, I. Hamamoto, T. Hawaii, A. Kaki, R. Tamura, M. Kakahana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 405.

sucesivamente con Et_3N (3.1 mL, 22.5 mmol) y TFAA (1.9 mL, 13.5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 noche y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene la vinil sulfona intermedia. Una disolución de esta vinil sulfona en CH_2Cl_2 (20 mL) se trata con DBU (1.7 mL, 11.2 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por columna cromatográfica (hexano:AcOEt 3:1), obteniéndose **10** como un sólido blanco (1.80 g, 72%).

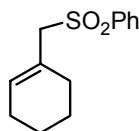
P.f.: 76-77 °C.

^1H RMN: 8.79-8.68 (m, 1H), .8.08-7.85 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.42-2.11 (m, 4H), 1.89-1.70 (m, 2H).

^{13}C RMN: 157.2, 150.0, 137.8, 135.6, 130.5, 127.2, 122.5, 54.3, 35.0, 32.8, 23.5.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: C, 59.17; H, 5.87; N, 6.27; S, 14.36. Encontrado: C, 58.98 ; H, 5.90; N, 6.22; S, 14.04.

1-[(Fenilsulfonil)metil]ciclohexeno (**11**)¹⁷⁴



Sobre una disolución de **1** (500 mg, 3.2 mmol) en THF (16 mL), enfriada a -78 °C, se añade una disolución 2.5 M de *n*BuLi en hexano (1.4 mL, 3.5 mmol). La disolución resultante se agita a -78 °C durante 1 h y se añade ciclohexanona (0.36 mL, 3.5 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a 0 °C y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 5:1), obteniéndose el alcohol intermedio **B** como un sólido blanco (645 mg, 98%). Una disolución de **B** (645 mg, 3.1 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (39 mg, 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), enfriada a 0 °C, se trata sucesivamente con Et_3N (0.9 mL, 6.3 mmol) y TFAA (0.5 mL, 3.8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1), obteniéndose la vinil sulfona intermedia **C** como un aceite incoloro (715 mg, 96%). Una disolución de **C** (715 mg, 3 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se trata con DBU (0.4 mL, 3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo

174 J. Hachtel, H. J. Gais, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1457.

se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1), obteniéndose **11** como un sólido blanco (695 mg, 97%).

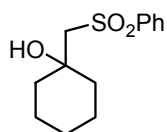
P.f.: 74-75 °C.

¹H RMN: 7.80-7.67 (m, 2H), 7.58-7.37 (m, 3H), 5.28 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.04-1.70 (m, 4H), 1.54-1.28 (m, 4H).

¹³C RMN: 138.1, 133.2, 132.5, 128.5, 128.1, 125.7, 64.4, 28.3, 25.2, 22.2, 21.1.

EM (EI+): 236 (M⁺, 3), 143 (8), 95 (M⁺-PhSO₂, 100).

1-[(Fenilsulfonil)metil]ciclohexanol (**B**)¹⁷⁵



P.f.: 58-60 °C.

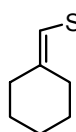
¹H RMN: 7.99-7.84 (m, 2H), 7.71-7.49 (m, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 1.92-1.20 (m, 10H).

¹³C RMN: 141.3, 133.7, 129.4, 127.5, 71.7, 65.4, 37.7, 25.2, 21.7.

EM (FAB+): 255 (M⁺+H, 10), 237 (M⁺-H₂O, 33), 95 (M⁺-PhSO₂, 100).

IR (cm⁻¹): 3500 (ν(O-H)), 1307 y 1153 (ν(SO₂)).

(Fenilsulfonilmetilen)ciclohexano (**C**)¹⁷⁶

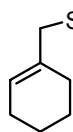


¹H RMN: 7.96-7.67 (m, 2H), 7.61-7.31 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 2.73-2.54 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.65-1.36 (m, 6H).

¹³C RMN: 161.5, 142.6, 132.8, 129.0, 126.8, 123.3, 37.4, 29.2, 28.2, 27.2, 25.5.

EM (EI+): 236 (M⁺, 68), 201 (37), 169 (74), 77 (100).

1-[(2-Piridilsulfonil)metil]ciclohexeno (**12**)



Sobre una disolución de **3** (843 mg, 5.4 mmol) en THF (26 mL), enfriada a -78 °C, se añade una disolución 2.5 M de *n*BuLi en hexano (2.4 mL, 5.9 mmol). La mezcla se agita a -78

175 A. Bongini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 112, 1.

176 S. V. Ley, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1281.

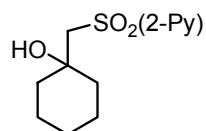
°C durante 1 h y se añade ciclohexanona (0.6 mL, 5.9 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a 0 °C y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1), obteniéndose el alcohol intermedio **D** como un sólido amarillo (921 mg, 67%). Una disolución de **D** (921 mg, 3.6 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (65 mg, 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (16 mL), enfriada a 0 °C, se trata sucesivamente con Et_3N (1.0 mL, 3.85 mmol) y TFAA (0.6 mL, 4.3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt: CH_2Cl_2 1:15), obteniéndose la vinil sulfona intermedia **E** como un sólido amarillo (812 mg, 95%). Una disolución de **E** (812 mg, 3.4 mmol) en CH_2Cl_2 (37 mL) se trata con DBU (511 μL , 3.4 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 1:1), obteniéndose **12** como un aceite incoloro (744 mg, 92%).

^1H RMN: 8.79-8.67 (m, 1H), 8.05-7.85 (m, 2H), 7.57-7.45 (m, 1H) 5.49 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H) 1.61-1.37 (m, 4H).

^{13}C RMN: 156.9, 150.1, 137.7, 133.1, 127.1, 125.4, 122.8, 60.4, 28.7, 25.5, 22.5, 21.4.

EM (FAB+): 238 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100), 144 (93), 95 ($\text{M}^+ - \text{PySO}_2$, 28).

1-[(2-Piridilsulfonil)metil]ciclohexanol (**D**)

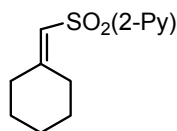


P.f.: 70-71 °C.

^1H RMN: 8.78-8.66 (m, 1H), 8.13-8.03 (m, 1H), 8.03-7.90 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 1.87-1.14 (m, 10H).

^{13}C RMN: 158.6, 150.0, 138.4, 127.4, 121.2, 70.9, 61.0, 37.6, 25.1, 21.6.

(2-Piridilsulfonilmetilen)ciclohexano (**E**)



P.f.: 70-72 °C.

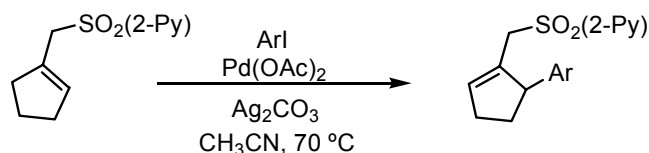
$^1\text{H RMN}$: 8.71-8.58 (m, 1H), 8.06-7.79 (m, 2H), 7.52-7.37 (m, 1H) 6.21 (s, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 2H) 1.69-1.36 (m, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$: 164.5, 159.6, 150.0, 137.9, 126.7, 121.3, 120.9, 37.4, 29.8, 28.1, 27.2, 25.4.

EM (FAB+): 238 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 144 (39).

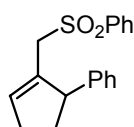
5.1.2. Reacción de Heck de cicloalquénilmetil sulfonas

Procedimiento estándar para la monoarilación Heck de ciclopentenilmetil sulfonas:



Sobre una disolución de alil sulfona (0.089 mmol), Ag_2CO_3 (12.1 mg, 0.044 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.0 mg, 0.0089 mmol) en CH_3CN (1 mL) se añade el yodoareno correspondiente (0.178 mmol). La mezcla se agita a 70 °C durante 24 h y después se deja alcanzar temperature ambiente. Se diluye con Et_2O (10 mL), se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1).

5-Fenil-1-[(fenilsulfonil)metil]-1-ciclopenteno (13)



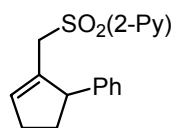
Sólido blanco. Rendimiento: 43%.

P.f.: 95-96 °C.

$^1\text{H RMN}$: 7.86-7.80 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.31-7.16 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.89-3.74 (m, 2H), 3.52 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 2.57-2.30 (m, 3H), 1.92-1.80 (m, 1H).

^{13}C RMN: 143.9, 139.0, 136.5, 133.9, 133.5, 128.9, 128.6, 128.3, 127.7, 126.5, 56.5, 52.9, 33.8, 31.9.

5-Fenil-1-[(2-piridilsulfonil)metil]-1-ciclopenteno (14)



Sólido blanco. Rendimiento: 92%.

P.f.: 73-74 °C.

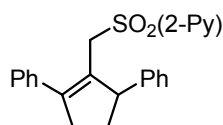
^1H RMN: 8.74-8.79 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 3H), 7.14-7.07 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.58-2.23 (m, 3H), 1.97-1.78 (m, 1H).

^{13}C RMN: 156.8, 149.9, 143.8, 137.7, 136.5, 133.1, 128.4, 127.5, 127.1, 126.3, 122.3, 52.7, 52.1, 33.6, 31.7.

EM (APCI+, 60V): 300 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100), 157 ($\text{M}^+ - \text{PySO}_2$, 50), 144 (88).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: C, 68.20; H, 5.72; N, 4.68; S, 10.71. Encontrado: C, 68.06; H, 5.71; N, 4.65; S, 10.70.

2,5-Difenil-1-[(2-piridilsulfonil)metil]-1-ciclopenteno (15)



Sólido amarillo. Rdto: < 5%.

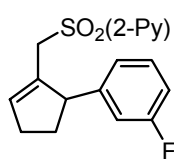
P.f.: 139-140 °C.

^1H RMN: 8.43-8.38 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 10H), 4.57 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.61-2.45 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H).

^{13}C RMN: 157.3, 150.0, 148.1, 144.3, 137.6, 136.5, 128.7, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 127.1, 126.5, 122.3, 54.1, 51.2, 37.2, 32.3.

EM (APCI+, 30V): 376 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100), 233 ($\text{M}^+ - \text{PySO}_2$, 45), 144 (17).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: C, 73.57; H, 5.64; N, 3.73; S, 8.54. Encontrado: C, 73.82; H, 5.71; N, 3.52; S, 8.37.

5-(3-Fluorofenil)-1-[(2-piridilsulfonil)metil]-1-ciclopenteno (16)

Sólido blanco. Rendimiento: 85%.

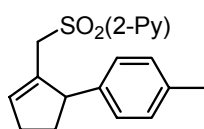
P.f.: 64-65 °C.

$^1\text{H RMN}$: 8.73-8.69 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.57-2.24 (m, 3H), 1.89-1.75 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$: 163.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 244.1$ Hz), 157.0, 150.1, 146.7, 137.9, 137.3, 132.8, 130.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz), 127.3, 123.5, 122.5, 114.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.0$ Hz), 113.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz), 52.6, 52.1, 33.6, 31.8.

EM (APCI+, 30V): 318 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{S}$: C, 64.33; H, 5.08; N, 4.41; S, 10.10. Encontrado: C, 64.06; H, 5.27; N, 4.45; S, 10.14.

5-(4-Metilfenil)-1-[(2-piridilsulfonil)metil]-1-ciclopenteno (17)

Sólido blanco. Rendimiento: 89%.

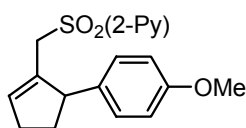
P.f.: 102-103 °C.

$^1\text{H RMN}$: 8.72-8.67 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.55-2.20 (m, 6H), 1.87-1.74 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$: 157.0, 150.0, 140.8, 137.8, 136.4, 135.9, 133.3, 129.3, 127.6, 127.1, 122.5, 52.5, 52.1, 33.8, 31.8, 20.9.

EM (APCI+, 30V): 314 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100), 171 ($\text{M}^+ - \text{PySO}_2$, 17).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: C, 68.90; H, 6.11; N, 4.47; S, 10.23. Encontrado: C, 68.86; H, 6.25; N, 4.39; S, 10.11.

5-(4-Metoxifenil)-1-[(2-piridilsulfonil)metil]-1-ciclopenteno (18)

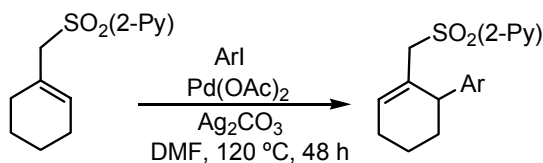
Aceite incoloro. Rendimiento: 89%.

$^1\text{H RMN}$: 8.74-8.70 (m, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.53-2.23 (m, 3H), 1.87-1.74 (m, 1H).

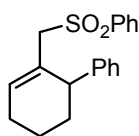
$^{13}\text{C RMN}$: 158.3, 157.2, 150.1, 137.8, 136.3, 136.0, 133.6, 128.8, 127.2, 122.6, 114.0, 55.2, 52.2, 33.8, 31.9, 29.7.

EM (APCI+, 30V): 330 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100), 187 ($\text{M}^+ - \text{PySO}_2$, 34).

Procedimiento estándar para la monoarilación Heck de ciclohexenilmetil sulfonas:



Sobre una disolución de alil sulfona (0.089 mmol), Ag_2CO_3 (49.1 mg, 0.178 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.0 mg, 0.0089 mmol) en DMF (1 mL) se añade el yodoareno correspondiente (0.178 mmol). La mezcla se agita a 120 °C durante 48 h y después se deja alcanzar temperatura ambiente. Se diluye con Et_2O (10 mL), se filtra a través de celita y el filtrado se lava con agua (10 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1).

6-Fenil-1-[(fenilsulfonil)metil]-1-ciclohexeno (19)

Sólido blanco. Rendimiento: 15%.

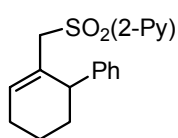
P.f.: 147-148 °C.

$^1\text{H RMN}$: 7.90-7.78 (m, 2H), 7.70-7.45 (m, 3H), 7.34-7.02 (m, 5H),

5.76 (s, 1H), 3.61-3.43 (m, 3H), 2.21-1.88 (m, 3H), 1.69-1.42 (m, 3H).

^{13}C RMN: 143.8, 138.8, 135.4, 133.5, 128.9, 128.5, 128.4, 127.5, 126.4, 62.3, 43.7, 32.3, 25.9, 18.6.

6-Fenil-1-[(2-piridilsulfonil)metil]-1-ciclohexeno (20)



Sólido blanco. Rendimiento: 84%.

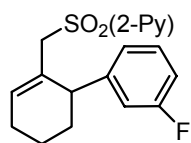
P. f.: 80-81 °C.

^1H RMN: 8.76-8.71 (m, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.34-7.10 (m, 5H), 5.83 (s, 1H), 4.05 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.63 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.75-1.38 (m, 3H).

^{13}C RMN: 157.0, 150.0, 143.7, 137.7, 135.5, 128.4, 127.1, 126.8, 126.3, 122.8, 58.0, 43.6, 32.2, 25.8, 18.2.

EM (APCI+, 60V): 314 ($\text{M}^+\text{+H}$, 92), 171 ($\text{M}^+\text{-PySO}_2$, 21), 144 (100).

6-(3-Fluorofenil)-1-[(2-piridilsulfonil)metil]-1-ciclohexeno (21)



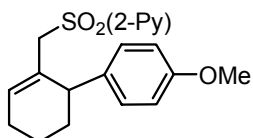
Aceite amarillo. Rendimiento: 80%.

^1H RMN: 8.76-8.72 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 6.97-6.78 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.05 (d, 1H, $J=13.9$ Hz), 3.75 (m, 1H), 3.61 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 2.24-2.06 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.75-1.40 (m, 3H).

^{13}C RMN: 163.0 (d, $J_{\text{C-F}}=244.7$ Hz), 157.1, 150.1, 146.6, 137.8, 136.1, 129.9 (d, $J_{\text{C-F}}=8.4$ Hz), 127.1, 126.4, 124.3, 122.8, 115.2 (d, $J_{\text{C-F}}=20.9$ Hz), 113.3 (d, $J_{\text{C-F}}=20.9$ Hz), 57.9, 43.4, 32.0, 25.8, 18.1.

EM (APCI+, 30V): 332 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

6-(4-Metoxifenil)-1-[(2-piridilsulfonil)metil]-1-ciclohexeno (22)



Aceite amarillo. Rendimiento: 80%.

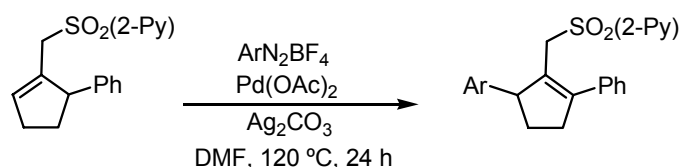
^1H RMN: 8.74-8.70 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.7$ Hz, 2H),

6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.00 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.65-1.35 (m, 3H).

^{13}C RMN: 158.2, 157.0, 150.1, 137.7, 135.7, 135.3, 129.4, 127.2, 127.1, 122.8, 113.8, 57.9, 55.2, 42.8, 32.3, 25.8, 18.3.

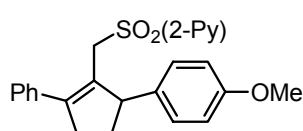
EM (APCI+, 30V): 344 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100).

Procedimiento estándar para la diarilación Heck de ciclopentenilmetil sulfonas:



Sobre una solución de sulfona alílica (0.089 mmol), Ag_2CO_3 (49.1 mg, 0.178 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.0 mg, 0.0089 mmol) en DMF (1 mL) se añade la sal de diazonio correspondiente (0.178 mmol). La mezcla se agita a 120 °C durante 24 h y después se deja alcanzar temperatura ambiente. Se diluye con Et_2O (10 mL), se filtra a través de celita y el filtrado se lava con agua (10 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por columna cromatográfica (hexano-AcOEt 4:1).

2-Fenil-5-(4-metoxifenil)-1-[(2-piridilsulfonil)metil]-1-ciclopenteno (23)



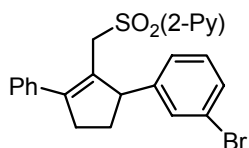
Aceite amarillo. Rendimiento : 90%.

^1H RMN: 8.39-8.34 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.89-2.64 (m, 2H), 2.54-2.39 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H).

^{13}C RMN: 158.3, 157.3, 150.1, 147.7, 137.6, 136.5, 136.4, 128.8, 128.4, 128.0, 127.5, 127.4, 127.0, 122.3, 114.1, 55.3, 53.3, 51.2, 37.1, 32.3.

EM (APCI+, 30V): 406 ($M^+ + H$, 100), 263 ($M^+ - PySO_2$, 54).

5-(3-Bromofenil)-2-fenil-1-[(2-piridilsulfonil)metil]-1-ciclopenteno (24)



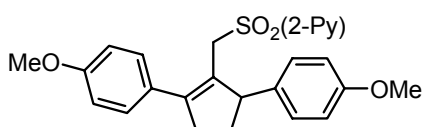
Aceite amarillo. Rendimiento: 82%.

1H RMN: 8.44-8.40 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H).

^{13}C RMN: 157.3, 150.1, 143.4, 137.7, 136.2, 131.8, 129.7, 128.5, 127.9, 127.7, 127.4, 127.1, 122.2, 120.3, 53.6, 51.1, 37.2, 32.2.

EM (APCI+, 30V): 454 (M^+ , 100), 376 ($M^+ - Py$, 37).

2,5-Bis(4-metoxifenil)-1-[(2-piridilsulfonil)metil]-1-ciclopenteno (25)



Sólido blanco. Rendimiento: 87%.

P.f.: 115-116 °C.

1H RMN: 8.46-8.43 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.53 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.53-2.39 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H).

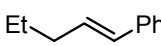
^{13}C RMN: 159.0, 158.2, 157.5, 150.0, 147.3, 137.6, 136.5, 128.9, 128.8, 128.6, 127.1, 126.8, 122.3, 114.1, 113.8, 55.3, 55.2, 53.3, 51.4, 37.0, 32.2.

EM (APCI+, 30V): 436 ($M^+ + H$, 11), 293 ($M^+ - PySO_2$, 100).

Análisis elemental: calculado para $C_{25}H_{25}NO_4S$: C, 68,94; H, 5.79; N, 3.22; S, 7.36. Encontrado: C, 68.74 ; H, 6.08; N, 3.03; S, 6.91.

5.1.3. Sustitución alílica catalizada por cobre

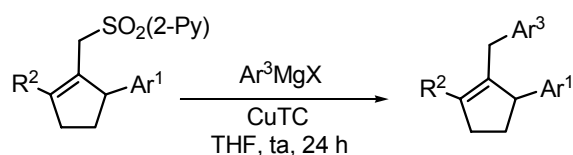
(E)-1-Fenil-1-penteno (26)¹⁷⁷


 Sobre una solución de la sulfona alílica **7** (28.5 mg, 0.11 mmol) y CuTC (1.1 mg, 0.0055 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se añade una disolución 1 M de EtMgBr en THF (0.13 mL, 0.13 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, tras lo cual se añade agua (0.1 mL). La mezcla se diluye con CH₂Cl₂ (10 mL), se filtra a través de celita y Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano), obteniéndose **32** como un aceite incoloro (15.1 mg, 94%).

¹H RMN: 7.38-7.16 (m, 5H), 6.50-6.14 (m, 2H), 2.19 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.49 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

EM (APCI+, 30V): 147 (M⁺+H, 41), 146 (M⁺, 100).

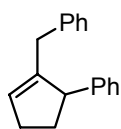
Procedimiento estándar para la reacción de sustitución alílica catalizada por cobre en sustratos cíclicos:



Sobre una solución de sulfona alílica (0.066 mmol) y CuTC (1.3 mg, 0.0066 mmol) en THF (1 mL) se añade el reactivo de Grignard (0.099 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h y se hidroliza con H₂O (0.1 mL). Se diluye con CH₂Cl₂ (10 mL), se filtra a través de celita/Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna.

177 G. W. Kabalka, N. S. Li, D. Tejedor, R. R. Malladi, S. Trotman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3157

1-Bencil-5-fenil-1-ciclopenteno (27)



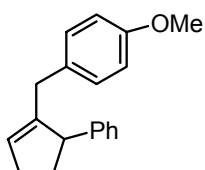
Aceite incoloro. Rendimiento: 98%. Cromatografía (hexano).

$^1\text{H RMN}$: 7.64-7.58 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.39-7.13 (m, 6H), 7.10-7.04 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.30 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.55-2.28 (m, 3H), 1.93-1.78 (m, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$: 145.6, 129.0, 128.7, 128.4, 128.1, 127.8, 127.2, 126.0, 125.8, 53.1, 36.1, 34.4, 31.4.

EM (APCI+, 30V): 234 (M^+ , 46), 233 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 100).

5-Fenil-1-[(4-metoxifenil)metil]-1-ciclopenteno (28)

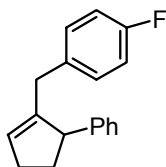


Aceite Amarillo. Rendimiento: 60%. Cromatografía (hexano: CH_2Cl_2 3:1).

$^1\text{H RMN}$: 7.35-7.11 (m, 5H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.5 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.53-2.29 (m, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H).

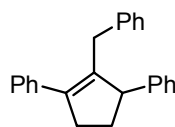
$^{13}\text{C RMN}$: 157.8, 147.0, 145.7, 129.9, 128.4, 127.8, 126.9, 126.0, 113.6, 55.2, 53.1, 35.2, 34.4, 31.4.

5-Fenil-1-[(4-fluorofenil)metil]-1-ciclopenteno (29)



Aceite Amarillo. Rendimiento: 90%. Cromatografía (hexano: CH_2Cl_2 3:1).

$^1\text{H RMN}$: 7.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.17-7.09 (m, 5H), 5.5 (s, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.47-2.33 (m, 3H), 1.94-1.80 (m, 1H).

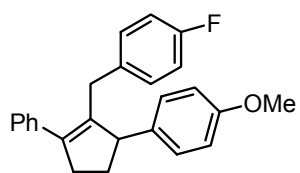
1-Bencil-2,5-difenil-1-ciclopenteno (30)

Aceite Amarillo. Rendimiento: 83%. Cromatografía (hexano).

^1H RMN: 7.65-6.96 (m, 15H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.08-2.78 (m, 3H), 2.51-2.36 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H).

^{13}C RMN: 145.5, 139.7, 139.3, 128.7, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.1, 126.8, 126.1, 125.8, 54.1, 36.7, 33.4, 32.5.

EM (APCI+, 30V): 311 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 33), 233 ($\text{M}^+ - \text{Ph}$, 100).

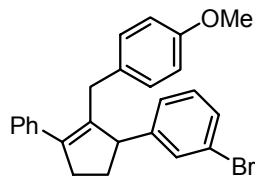
2-Fenil-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-(4-metoxifenil)-1-ciclopenteno (31)

Sólido Amarillo. Rendimiento: 76%. Cromatografía (hexano:AcOEt 20:1).

P.f.: 96-97 °C.

^1H RMN: 7.40-7.15 (m, 5H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87-6.72 (m, 6H), 3.80-3.58 (m, 5H), 2.94-2.68 (m, 3H), 2.39-2.24 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H).

^{13}C RMN: 161.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 240.5$ Hz), 158.1, 139.8, 139.2, 138.3, 137.4, 135.2, 130.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz), 128.8, 128.3, 127.7, 126.9, 114.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.9$ Hz), 113.9, 55.2, 53.3, 36.6, 32.7, 32.6.

5-(3-Bromofenil)-2-fenil-1-[(4-metoxifenil)metil]-1-ciclopenteno (32)

Aceite amarillo. Rendimiento: 55%. Cromatografía (hexano: CH_2Cl_2 3:1).

^1H RMN: 7.37-7.26 (m, 5H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.74-3.62 (m, 5H), 2.94-2.69 (m, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H).

^{13}C RMN: 157.9, 144.6, 139.6, 139.4, 138.1, 131.5, 131.3, 129.6, 129.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.7, 126.9, 119.8, 113.7, 55.2, 53.5, 36.6, 32.5, 32.4.

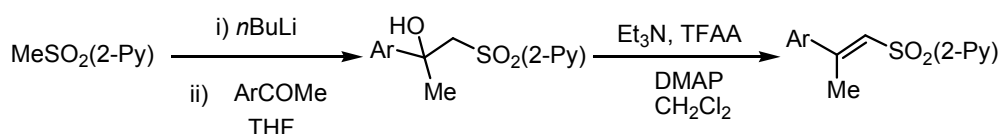
Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BrO}$: C, 71.60; H, 7.81. Encontrado: C, 71.63; H, 5.39.

5.2. Hidrosililación asimétrica de vinil sulfonas β,β -disustituidas

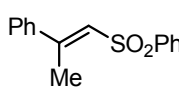
5.2.1. Síntesis de las vinil sulfonas β,β -disustituidas

Procedimiento estándar para la preparación de sulfonas α,β -insaturadas β,β -disustituidas:

Para la síntesis de las sulfonas α,β -insaturadas se siguió el esquema general indicado a continuación. Los alcoholes obtenidos se utilizaron en la etapa de deshidratación sin necesidad de purificación previa.



(*E*)-2-Fenil-1-fenilsulfonil-1-propeno (**33**)

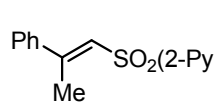
 Sobre una disolución de **1** (0.5 g, 3.2 mmol) en THF (26 mL), enfriada a -78°C , se añade una disolución 2.5 M de *n*BuLi en hexano (1.4 mL, 3.5 mmol). La mezcla se agita a -78°C durante 30 min y se añade acetofenona (388 μL , 3.5 mmol). La disolución naranja resultante se agita a -78°C durante 90 min y entonces se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene el alcohol intermedio. Una disolución del alcohol sin purificar y DMAP (40 mg, 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL), enfriada a 0°C , se trata sucesivamente con Et_3N (892 μL , 6.4 mmol) y TFAA (534 μL , 3.8 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 12 h. Entonces se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1), obteniéndose **33** como un sólido blanco (0.58 g, 70%).

P.f.: $78\text{--}79^\circ\text{C}$.

^1H RMN: 8.00–7.98 (m, 1H), 7.98–7.95 (m, 1H), 7.66–7.52 (m, 3H), 7.40–7.35 (m, 5H), 6.61 (c, $J = 1.1$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN: 153.4, 142.1, 140.0, 133.1, 129.8, 129.1, 128.6, 127.3, 127.1, 126.2, 17.1.

(E)-2-Fenil-1-(2-piridilsulfonil)-1-propeno (34)


 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **33**, la reacción de **3** (0.5 g, 3.2 mmol) con acetofenona (388 μL , 3.5 mmol) conduce tras deshidratación y purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) al producto **34** como un sólido blanco (0.52 g, 63%).

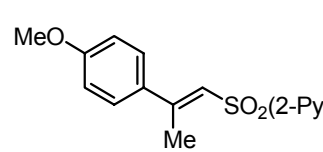
P.f.: 82-83 °C.

^1H RMN: 8.74 (ddd, $J = 7.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.17 (dt, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.01 (dt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 7.8, 4.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.52-7.28 (m, 4H), 6.74 (c, $J = 1.0$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H).

^{13}C RMN: 159.4, 155.0, 140.0, 138.0, 130.0, 128.7, 127.0, 126.3, 124.8, 121.7, 17.6.

EMAR (FAB⁺): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$, 260.0745; encontrado, 260.0748.

(E)-2-(4-Metoxifenil)-1-(2-piridilsulfonil)-1-propeno (35)

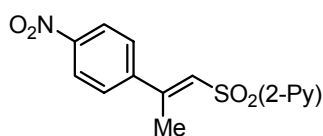

 Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **33**, la reacción de **3** (0.5 g, 3.2 mmol) con 4'-metoxiacetofenona (526 mg, 3.5 mmol) conduce tras deshidratación y purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) al producto **35** como un sólido amarillo (0.64 g, 69%).

P.f.: 81-82 °C.

^1H RMN: 8.76-8.72 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.95 (dt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 7.7, 4.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 6.88 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 6.72 (c, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H).

^{13}C RMN: 161.2, 159.7, 155.3, 150.2, 137.9, 131.9, 127.9, 126.8, 122.8, 121.6, 114.0, 55.3, 17.3.

(E)-2-(4-Nitrofenil)-1-(2-piridilsulfonil)-1-propeno (36)



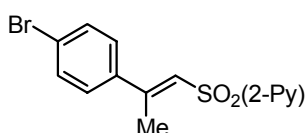
Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **33**, la reacción de **3** (0.5 g, 3.2 mmol) con 4'-nitroacetofenona (578 mg, 3.5 mmol) conduce tras deshidratación y purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) al producto **36** como un sólido amarillo (0.65 g, 66%).

P.f.: 120-121 °C.

¹H RMN: 8.76-8.73 (m, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 6.83 (c, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

¹³C RMN: 158.9, 153.2, 150.3, 148.4, 146.4, 138.2, 127.8, 127.4, 127.3, 123.9, 121.8, 17.8.

(E)-2-(4-Bromofenil)-1-(2-piridilsulfonil)-1-propeno (37)



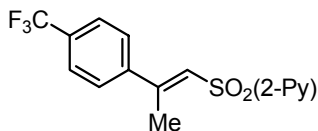
Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **33**, la reacción de **3** (0.5 g, 3.2 mmol) con 4'-bromoacetofenona (697 mg, 3.5 mmol) conduce tras deshidratación y purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) al producto **37** como un sólido amarillo (0.66 g, 61%).

P.f.: 94-95 °C.

¹H RMN: 8.77-8.73 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.97 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 8.7, 2H), 6.76 (c, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).

¹³C RMN: 159.3, 154.5, 150.3, 138.9, 138.1, 131.9, 127.9, 127.1, 125.3, 124.4, 121.7, 17.5.

(E)-2-[(4-Trifluorometil)fenil]-1-(2-piridilsulfonil)-1-propeno (38)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **33**, la reacción de **3** (0.5 g, 3.2 mmol) con 4'-(trifluorometil)acetofenona (658 mg, 3.5

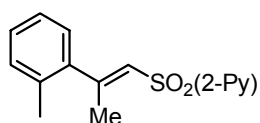
mmol) conduce tras deshidratación y purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) al producto **38** como un sólido blanco (0.42 g, 51%).

P.f.: 63-64 °C.

^1H RMN: 8.75 (ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 3H), 6.80 (c, J = 1.2 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

^{13}C RMN: 159.0, 154.2, 150.3, 143.7, 138.2, 131.5 (c, $J_{\text{C-F}}$ = 32.5 Hz), 127.2, 126.8, 126.7, 125.6 (c, $J_{\text{C-F}}$ = 3.9 Hz), 121.7, 17.6.

(E)-2-(2-Metilfenil)-1-(2-piridilsulfonil)-1-propeno (**39**)



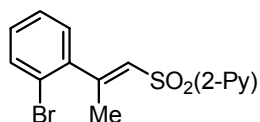
Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **33**, la reacción de **3** (0.5 g, 3.2 mmol) con 2'-metilacetofenona (458 μL , 3.5 mmol) conduce tras deshidratación y purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) al producto **39** como un sólido blanco (0.39 g, 44%).

P.f.: 74-75 °C.

^1H RMN: 8.73 (ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 7.7, 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.21-7.10 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.38 (c, J = 1.3 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H).

^{13}C RMN: 159.3, 158.4, 150.1, 141.5, 138.0, 133.6, 130.5, 128.3, 127.0, 126.8, 126.5, 125.7, 121.4, 20.2, 19.3.

(E)-2-(2-Bromofenil)-1-(2-piridilsulfonil)-1-propeno (**40**)



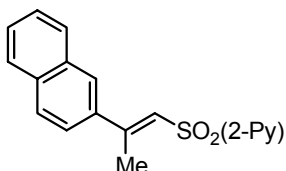
Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **33**, la reacción de **3** (0.5 g, 3.2 mmol) con 2'-bromoacetofenona (472 μL , 3.5 mmol) conduce tras deshidratación y purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) al producto **40** como un sólido blanco (0.48 g, 45%).

P.f.: 126-127 °C.

^1H RMN: 8.89-8.77 (m, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 7.99 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.69-7.53 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.49 (c, J = 1.3 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 1.3 Hz, 3H).

^{13}C RMN: 159.1, 157.1, 150.3, 142.6, 138.0, 133.1, 129.8, 128.5, 128.3, 127.5, 127.1, 121.8, 120.2, 20.0.

(*E*)-2-(2-Naftil)-1-(2-piridilsulfonil)-1-propeno (41)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **33**, la reacción de **3** (0.5 g, 3.2 mmol) con 2-acetonaftona (596 mL, 3.5 mmol) conduce tras deshidratación y purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) al producto **41** como un

sólido blanco (0.58 g, 59%).

P.f.: 127-128 °C.

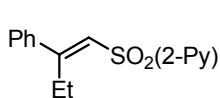
^1H RMN: 8.80-8.74 (m, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.89-7.80 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 4H), 6.91 (c, J = 1.2 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

^{13}C RMN: 159.5, 155.7, 150.3, 138.1, 137.1, 133.8, 132.9, 128.6, 128.4, 127.5, 127.2, 127.0, 126.7, 126.4, 125.1, 123.4, 121.7, 17.6.

(*E*)-2-Fenil-1-(2-piridilsulfonil)-1-buteno ((*E*)-42) y (*Z*)-2-Fenil-1-(2-piridilsulfonil)-1-buteno ((*Z*)-42)

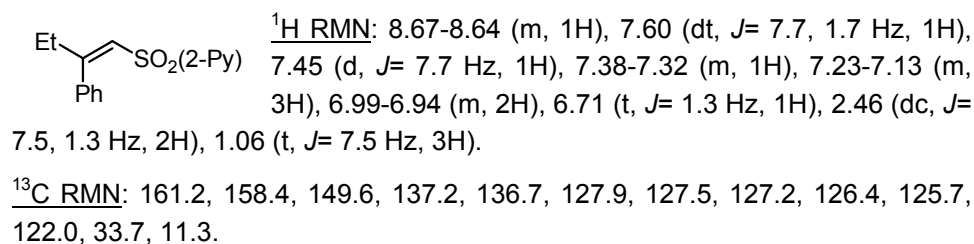
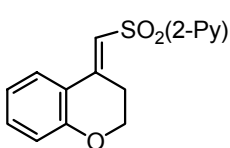
Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **33**, la reacción de **3** (0.5 g, 3.2 mmol) con propiofenona (465 μL , 3.5 mmol) conduce tras deshidratación y purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) al producto (*E*)-**42** como un aceite amarillo (0.26 g, 29%) seguido de (*Z*)-**42** como un aceite amarillo también (0.24 g, 27%).

(*E*)-42:



^1H RMN: 8.76-8.72 (m, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.96 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 3.11 (c, J = 7.7 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.7 Hz, 3H).

^{13}C RMN: 162.1, 159.4, 150.2, 138.7, 138.0, 129.7, 128.6, 126.9, 126.7, 124.5, 121.6, 24.0, 13.1.

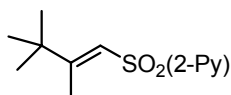
(Z)-42:**(E)-4-(2-Piridilsulfonilmetilen)cromano (43)**

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **33**, la reacción de **3** (0.5 g, 3.2 mmol) con 4-cromanona (519 mg, 3.5 mmol) conduce tras deshidratación y purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) al producto **43** como un sólido blanco (0.69 g, 75%).

P.f.: 138-139 °C.

$^1\text{H RMN}$: 8.71 (ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 3H), 4.26 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$: 159.6, 156.9, 150.3, 148.7, 138.1, 132.9, 127.0, 125.1, 121.5, 121.1, 118.9, 118.3, 117.8, 65.2, 26.2.

(E)-2,3,3-Trimetil-1-(2-piridilsulfonil)-1-buteno (44)

Sobre una disolución de **3** (0.5 g, 3.2 mmol) en THF (26 mL), enfriada a -78 °C, se añade una disolución 2.5 M de *n*BuLi en hexano (1.4 mL, 3.5 mmol). La mezcla se agita a -78 °C durante 30 min y se añade *tert*-butil metil cetona (438 μL , 3.5 mmol). La disolución naranja resultante se agita a -78 °C durante 90 min y entonces se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene el alcohol intermedio. Una disolución de este alcohol sin purificar en CH_2Cl_2 (15 mL), enfriada a 0 °C, se trata sucesivamente con Et_3N (4.5 mL, 32 mmol) y MsCl (371 μL , 4.8 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 12 h. Entonces se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl (10

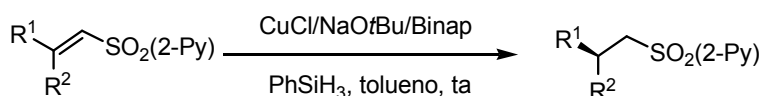
mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1), obteniéndose **44** como un aceite amarillo (0.46 g, 60%).

^1H RMN: 8.73-8.70 (m, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.93 (dt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 7.8, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.09 (s, 9H).

^{13}C RMN: 167.4, 159.3, 149.9, 137.8, 126.7, 122.1, 121.4, 38.4, 27.9, 14.4.

5.2.2. Hidrosililación asimétrica de 2-piridil vinil sulfonas

Procedimiento estándar para la hidrosililación asimétrica de 2-piridil vinil sulfonas catalizada por cobre



(S)-2-Fenil-1-(2-piridilsulfonil)propano (**45**)

Una solución de CuCl (1 mg, 0.01 mmol), *t*BuONa (1 mg, 0.01 mmol), (*R*)-Binap (6.2 mg, 0.01 mmol), PhSiH₃ (100 μL , 0.8 mmol) y **34** (51.8 mg, 0.2 mmol) en tolueno (1 mL, 0.2 M) se agita a ta durante 24 h. Entonces se añade una disolución saturada de NH₄Cl (20 μL), la mezcla se filtra a través de Celita/MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1), obteniéndose **45** como un sólido blanco (49.5 mg, 95%).

P.f.: 71-72 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +6 (c 1, CHCl₃).

HPLC: 94% ee. [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.6 mL/min, $\lambda = 210$ nm; $t_{\text{R}}/\text{min} = 30.3$ (*R*) y 33.3 (*S*)].

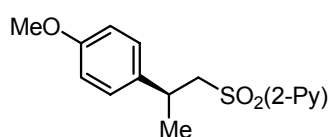
$^1\text{H RMN}$: 8.63 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.8, 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.19-7.05 (m, 5H), 3.89 (dd, J = 13.9, 6.2 Hz, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$: 157.5, 149.9, 143.3, 137.8, 128.4, 127.0, 126.9, 126.7, 122.0, 58.7, 35.0, 22.1.

EMAR (FAB+): calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ [M^+H], 262.0901; encontrada, 262.0903.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: C, 64.34; H, 5.79; N, 5.36; S, 12.27. Encontrado: C, 64.05; H, 5.71; N, 5.11; S, 12.19.

(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(2-piridilsulfonil)propano (46)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **45**, la reducción de **35** conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) al producto **46** como un aceite incoloro (53.5 mg, 92%).

$[\alpha]_D^{20}$: +7.5 (c 1, CHCl_3).

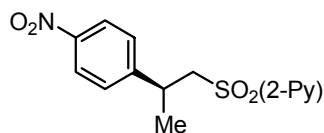
HPLC: 91% ee [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.6 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 35.0 (*R*) y 38.8 (*S*)].

$^1\text{H RMN}$: 8.63 (ddd, J = 4.7, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 7.1, 4.7, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 14.1, 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.36 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$: 158.2, 157.6, 149.9, 137.7, 135.4, 127.9, 126.8, 122.0, 113.8, 58.9, 55.2, 34.2, 22.2.

EMAR (FAB+): calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ [M^+H], 291.0929; encontrada, 291.0920.

(S)-2-(4-Nitrofenil)-1-(2-piridilsulfonil)propano (47)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **45**, la reducción de **36** conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) al producto **47** como un sólido

blanco (57.1 mg, 93%).

P.f.: 76-77 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -4.9 (c 1.3, CHCl₃).

HPLC: 89% ee. [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 20/80, flujo 0.6 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 48.1 (*R*) y 50.8 (*S*)].

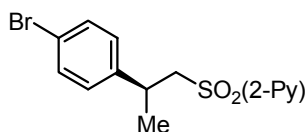
¹H RMN: 8.64 (ddd, *J*= 4.7, 1.4, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.87 (dt, *J*= 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J*= 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J*= 7.4, 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 2H), 1.46 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H).

¹³C RMN: 157.4, 150.7, 150.0, 146.8, 138.0, 128.0, 127.2, 123.7, 121.8, 57.8, 34.9, 22.0.

EMAR (FAB+): calculada para C₁₄H₁₅N₂O₄S [M⁺+H], 307.0674; encontrada, 307.0680.

Análisis elemental: calculado para C₁₄H₁₄N₂O₄S: C, 54.89; H, 4.61; N, 9.14; S, 10.47. Encontrado: C, 54.70; H, 4.55; N, 9.30; S, 10.62.

(*S*)-2-(4-Bromofenil-1-(2-piridilsulfonil)propano (48)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **45**, la reducción de **37** conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) al producto **48** como un aceite incoloro (62.6 mg, 92%).

$[\alpha]_D^{20}$: +8.5 (c 1.25, CHCl₃).

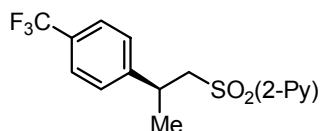
HPLC: 92% ee. [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.6 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 32.2 (*R*) y 36.8 (*S*)].

¹H RMN: 8.64-8.60 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.24 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*= 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.56-3.38 (m, 2H), 1.40 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H).

¹³C RMN: 157.3, 149.9, 142.1, 137.8, 131.4, 128.8, 126.8, 121.9, 120.5, 58.4, 34.6, 22.0.

EMAR (FAB+): calculada para $C_{14}H_{15}BrNO_3S$ [$M^+ + H$], 339.9929; encontrada, 339.9925.

(S)-2-[(4-Trifluorometil)fenil]-1-(2-piridilsulfonil)propano (49)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **45**, la reducción de **38** conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) al producto **49** como un aceite incoloro (62.5 mg, 95%).

$[\alpha]_D^{20}$: +6.9 (c 1.9, $CHCl_3$).

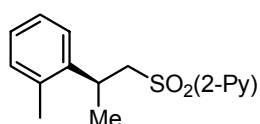
HPLC: 92% ee. [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.6 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 27.6 (*R*) y 30.5 (*S*)].

1H RMN: 8.61-8.57 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 16.3, 9.8 Hz, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

^{13}C RMN: 157.3, 149.9, 147.0, 137.8, 129.0 (c, J_{C-F} = 32.5 Hz), 127.5, 127.0, 125.3 (c, J_{C-F} = 3.8 Hz), 121.9, 58.1, 35.1, 22.1.

EMAR (FAB+): calculada para $C_{15}H_{15}F_3NO_2S$ [$M^+ + H$], 330.0697; encontrada, 330.0689.

(S)-2-(2-Metilfenil)-1-(2-piridilsulfonil)propano (50)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **45**, la reducción de **39** conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) al producto **50** como un aceite incoloro (52.0 mg, 93%).

$[\alpha]_D^{20}$: +21.3 (c 1, $CHCl_3$).

HPLC: 93% ee. [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.6 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 23.9 (*R*) y 25.8 (*S*)].

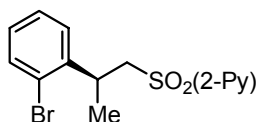
1H RMN: 8.64 (ddd, J = 4.7, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 7.4, 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 14.0, 6.4 Hz, 1H), 3.75

(sextete, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 14.0, 7.1$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C RMN: 157.6, 149.9, 141.6, 137.8, 135.1, 130.4, 126.9, 126.4, 126.2, 125.6, 121.8, 58.4, 29.8, 21.6, 19.3.

EMAR (FAB+): calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$], 276.0980; encontrada, 276.0982.

(S)-2-(2-Bromofenil)-1-(2-piridilsulfonil)propano (51)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **45**, la reducción de **40** conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) al producto **51** como un aceite

incolore (61.3 mg, 90%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +25.4 (c 1.6, CHCl_3).

HPLC: 94% ee. [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.6 mL/min, $\lambda = 210$ nm; $t_{\text{R}}/\text{min} = 29.9$ (*R*) y 33.0 (*S*)].

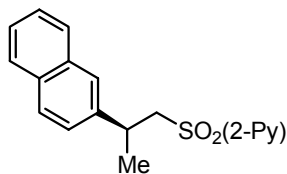
^1H RMN: 8.65 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.01-6.94 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C RMN: 157.2, 150.0, 142.2, 137.9, 133.0, 128.2, 127.8, 127.7, 127.1, 123.7, 122.1, 57.5, 33.7, 21.0.

EMAR (FAB+): calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrNO}_2\text{S}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$], 339.9929; encontrada, 339.9933.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{S}$: C, 49.42; H, 4.15; N, 4.12; S, 9.42. Encontrado: C, 49.55; H, 4.06; N, 4.13; S, 9.51.

(S)-2-(2-Naftil)-1-(2-piridilsulfonil)propano (52)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **45**, la reducción de **41** conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) al producto **52** como un sólido

blanco (56.0 mg, 89%).

P.f.: 97-98 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +13.2 (c 0.5, CHCl₃).

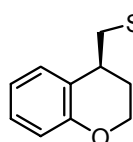
HPLC: 70% ee. [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 20/80, flujo 0.6 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 28.6 (R) y 33.7 (S)].

¹H RMN: 8.50 (ddd, J = 4.6, 1.6, 0.9 Hz 1H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

¹³C RMN: 157.3, 149.7, 140.3, 137.3, 133.1, 132.2, 128.2, 127.5, 127.4, 126.5, 126.0, 125.8, 125.6, 125.0, 121.9, 58.7, 35.3, 22.0.

EMAR (FAB+): calculada para C₁₈H₁₈NO₂S [M⁺+H], 312.0980; encontrada, 312.0984.

(S)-4-[(2-piridilsulfonil)metil]cromano (53)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **45**, la reducción de **43** conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) al producto **53** como un aceite incoloro (53.9 mg, 93%).

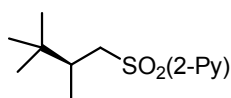
$[\alpha]_D^{20}$: -19.6 (c 2, CHCl₃).

HPLC: 90% ee. [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.6 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 31.2 (R) y 35.3 (S)].

¹H RMN: 8.78 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.89-6.75 (m, 2H), 4.29-4.10 (m, 2H), 3.89 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 2.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

¹³C RMN: 157.7, 154.7, 150.2, 138.3, 128.9, 128.4, 127.5, 122.5, 121.9, 120.7, 117.3, 62.5, 57.1, 28.5, 26.7.

EMAR (FAB+): calculada para C₁₅H₁₆NO₃S [M⁺+H], 290.0773; encontrada, 290.0780.

(S)-2,3,3-Trimetil-1-(2-piridilsulfonil)butano (54)

Si siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **45**, la reducción de **44** conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) al producto **54** como un aceite amarillo (45.0 mg, 93%).

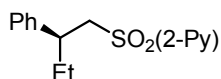
$[\alpha]_D^{20}$: +26.9 (c 2, CHCl₃).

HPLC: 91% ee. [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.6 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 16.6 (*R*) y 18.8 (*S*)].

¹H RMN: 8.75 (d, *J*= 4.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J*= 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*= 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*= 13.9 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J*= 14.3, 10.0 Hz, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.07 (d, *J*= 6.9 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H).

¹³C RMN: 157.7, 150.1, 138.0, 127.2, 122.1, 54.8, 37.6, 33.3, 26.8, 15.3.

EMAR (FAB+): calculada para C₁₂H₂₀NO₂S [M⁺+H], 242.1136; encontrada, 242.1130.

(S)-2-Fenil-1-(2-piridilsulfonil)butano ((S)-55)

Si siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **45**, la reducción (*E*)-**42** conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) al producto (*S*)-**55** como un aceite incoloro (50.8 mg, 92%).

$[\alpha]_D^{20}$: +20.3 (c 2, CHCl₃).

HPLC: 93% ee. [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.6 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 20.8 (*R*) y 22.3 (*S*)].

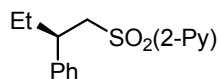
¹H RMN: 8.57 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 3.94 (dd, *J*= 14.6, 8.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J*= 14.7, 5.6 Hz, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H), 0.76 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H).

¹³C RMN: 157.5, 149.8, 141.1, 137.6, 128.2, 127.8, 126.7, 126.6, 122.0, 57.5, 42.3, 29.4, 11.5.

EMAR (FAB+): calculada para C₁₅H₁₈NO₂S [M⁺+H], 276.0980; encontrada, 276.0982.

Análisis elemental: calculado para $C_{15}H_{17}NO_2S$: C, 65.43; H, 6.22; N, 5.09; S, 11.64. Encontrado: C, 65.45; H, 6.13; N, 5.15; S, 11.51.

(R)-2-Fenil-1-(2-piridilsulfonil)butano ((R)-55)



Seguendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **45**, la reducción de (Z)-**42** conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) al producto (R)-**55** como un aceite incoloro (50.8 mg, 92%).

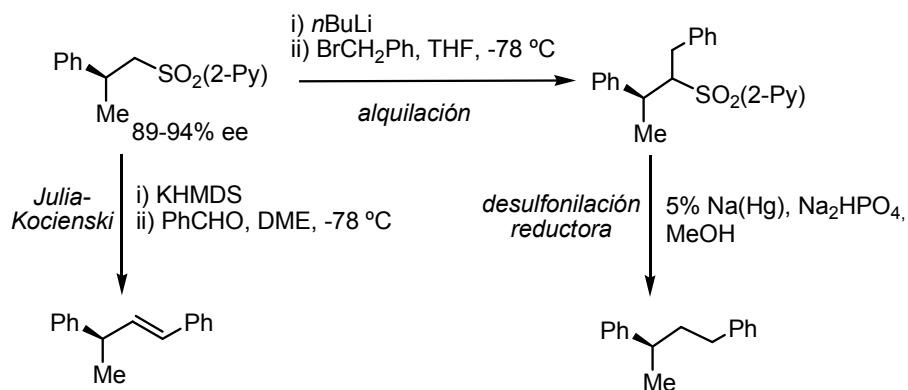
$[\alpha]_D^{20}$: -19.6 (c 1.9, $CHCl_3$).

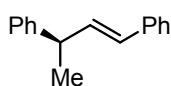
HPLC: 91% ee. [Columna Daicel Chiralpak IA, *i*PrOH-hexano 10/90, flujo 0.6 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 20.8 (R) y 22.3 (S)].

1H RMN: 8.57 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 14.6, 8.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 14.7, 5.6 Hz, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 1H).

^{13}C RMN: 157.5, 149.8, 141.1, 137.6, 128.2, 127.8, 126.7, 126.6, 122.0, 57.5, 42.3, 29.4, 11.5.

5.2.3. Eliminación del grupo sulfonilo



Olefinación de Julia-Kocienski**(1E,3R)-1,3-Difenil-1-buteno (56)**¹⁷⁸

Sobre una disolución de la sulfona **45** (46 mg, 0.18 mmol) en DME (5 mL), enfriada a -78 °C, se añade una disolución 0.5 M de KHMDS en tolueno (0.72 mL, 0.36 mmol). La disolución naranja resultante se agita durante 3 min y entonces se añade benzaldehído (28 µL, 0.27 mmol). La mezcla se agita a -78 °C durante 2 h y entonces se añade una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 100:1), obteniéndose **56** como un aceite incoloro (32.5 mg, 87%).

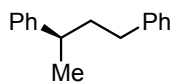
$[\alpha]_D^{20}$: +40.0 (c 0.8, CHCl₃).

HPLC: 94% ee. [Columna Daicel Chiralcel OD, *i*PrOH-hexano 0.5/99.5, flujo 0.2 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 28.4 (S) y 30.9 (R)].

¹H RMN: 7.41-7.20 (m, 10H), 6.44 (d, *J*= 4.6 Hz, 2H), 3.74-3.64 (m, 1H), 1.50 (d, *J*= 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN: 145.6, 137.6, 135.2, 128.5, 128.4, 127.3, 127.0, 126.2, 126.1, 42.5, 21.2.

EMAR (FAB⁺): calculada para C₁₆H₁₇ [M+H]⁺, 209.1252; encontrada, 209.1243.

Alquilación/desulfonilación reductora**(R)-1,3-Difenilbutano (58)**

Sobre una disolución de la sulfona **45** (50 mg, 0.19 mmol) en THF (5 mL), enfriada a -78 °C, se añade una disolución 2.5 M de *n*BuLi en hexano (84 µL, 0.21 mmol). La disolución naranja resultante se agita durante 30 min y entonces se añade bromuro de bencilo (25 µL, 0.21 mmol). La mezcla se agita a -78 °C durante 2 h y se añade una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene la sulfona bencilada intermedia. Una suspensión de esta sulfona, 5% Na(Hg) (230 mg) y Na₂HPO₄ (93 mg, 0.6 mmol) en MeOH (5 mL) se agita

178 R. B. Bedford, M. Betham, M. E. Blake, A. Garcés, S. L. Millard, S. Prashar, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9799.

durante 5 h a temperatura ambiente, entonces se diluye en CH_2Cl_2 (10 mL), se decanta, se filtra y se lava con H_2O (2 x 5 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 100:1), obteniéndose **58** como un aceite incoloro (30 mg, 75%).

$[\alpha]_D^{20}$: +9.2 (c 0.7, CHCl_3), 94% ee.

^1H RMN: 7.35-7.09 (m, 5H), 2.59 (sextete, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.08-1.65 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

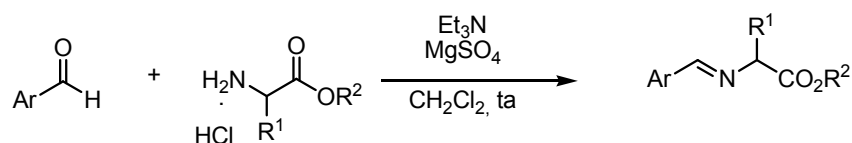
^{13}C RMN: 139,7, 139,4, 128,7, 128,4, 128,3, 128,1, 126,1, 125,8, 42,5, 41,4, 33,1, 21,2.

EMAR (FAB⁺): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 211.1409; encontrada, 211.1420.

5.3. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino con vinil sulfonas

5.3.1. Síntesis de los α -iminoésteres

Procedimiento general para la síntesis de α -iminoésteres arílicos¹⁴⁹



Sobre una suspensión del correspondiente clorhidrato de aminoéster (10.9 mmol) y MgSO_4 (2.38 g, 19.8 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añade Et_3N (1.5 mL, 10.9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y entonces se añade el correspondiente aldehído (1.1 mL, 9.9 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h y se lava con H_2O (2 x 5 mL) y

¹⁴⁹ Para la síntesis de aril y alquiliminoésteres, véase por ejemplo: D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7791.

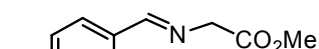
una disolución acuosa saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra a sequedad obteniéndose el iminoéster, que es puro por RMN y se puede usar en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares sin mayor purificación.

(E)-N-(Fenilmetilen)glicinato de metilo (59a)

 Aceite amarillo. Rendimiento: 1.57 g (90%).

$^1\text{H RMN}$: 8.26 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

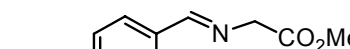
(E)-N-[(4-Fluorofenil)metilen]glicinato de metilo (59b)

 Aceite amarillo. Rendimiento: 1.08 g (56%).

$^1\text{H RMN}$: 8.25 (s, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$: 170.5, 164.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 251.4$ Hz) 163.9, 131.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 130.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.8$ Hz), 115.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 61.8, 52.1.

(E)-N-[(4-Metoxifenil)metilen]glicinato de metilo (59c)


 Sólido blanco. Rendimiento: 1.48 g (72%).

P.f.: 69-70 °C.

$^1\text{H RMN}$: 8.16 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$, 2H), 6.89 (d, $J = 8.7$, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

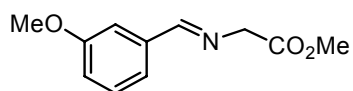
$^{13}\text{C RMN}$: 170.6, 164.5, 161.9, 130.0, 128.4, 113.8, 61.8, 55.2, 51.9.

(E)-N-[(3-Fluorofenil)metilen]glicinato de metilo (59d)

 Aceite marrón. Rendimiento: 1.70 g (88%).

$^1\text{H RMN}$: 8.27 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.21-7.07 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.79 (s,

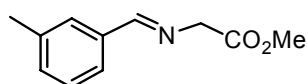
3H).

(E)-N-[(3-Metoxifenil)metilen]glicinato de metilo (59e)

Aceite amarillo. Rendimiento: 1.42 g (69%).

 $^1\text{H RMN}$: 8.27 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.04-6.97 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s,

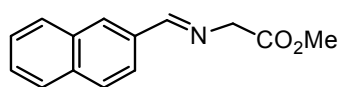
3H).

 $^{13}\text{C RMN}$: 170.3, 165.2, 159.7, 136.8, 129.4, 121.7, 117.9, 111.5, 61.7, 55.2, 51.9.**(E)-N-[(3-Tolil)metilen]glicinato de metilo (59f)**

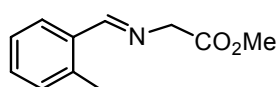
Aceite naranja. Rendimiento: 1.74 g (92%).

 $^1\text{H RMN}$: 8.27 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.36-7.20 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.79 (s, 3H),

2.40 (s, 3H).

 $^{13}\text{C RMN}$: 170.4, 165.5, 138.2, 135.3, 131.9, 128.4, 128.3, 126.0, 61.8, 51.9, 21.1.**(E)-N-[(2-Naftil)metilen]glicinato de metilo (59g)**

Sólido blanco. Rendimiento: 1.89 g (84%).

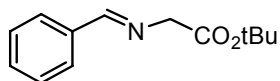
 $P.f.$: 89-90 °C. $^1\text{H RMN}$: 8.41 (s, 1H), 8.09-7.99 (m, 2H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.57-7.46 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$: 170.5, 165.4, 134.9, 133.1, 132.9, 130.5, 128.6, 128.4, 127.8, 127.3, 126.4, 123.8, 62.0, 52.1.**(E)-N-[(2-Tolil)metilen]glicinato de metilo (59h)**

Sólido blanco. Rendimiento: 1.51 g (80%).

 $P.f.$: 47-48 °C. $^1\text{H RMN}$: 8.60 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.37-7.12 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

^{13}C RMN: 170.6, 164.0, 137.9, 133.5, 130.7, 127.7, 126.1, 62.3, 52.0, 19.7.

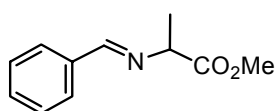
(E)-N-(Fenilmetilen)glicinato de *terc*-butilo (59i)



Aceite amarillo. Rendimiento: 1.51 g (80%).

^1H RMN: 8.26 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 1.49 (s, 9H).

(E)-N-(Fenilmetilen)alaninato de metilo (60)

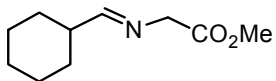


Aceite incoloro. Rendimiento: 1.32 g (70%).

^1H RMN: 8.04 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.22-6.95 (m, 3H), 3.89 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C RMN: 172.6, 162.6, 135.4, 130.8, 128.2, 128.1, 67.6, 51.8, 19.1.

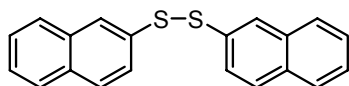
(E)-N-(Ciclohexilmetilen)glicinato de metilo (61)



Una suspensión del clorhidrato del glicinato de metilo (935 mg, 7.5 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) se lava con una disolución de NH_4OH al 30% (5 mL) y la fase orgánica se seca con MgSO_4 y se filtra. Sobre esta disolución de amina libre se adiciona MgSO_4 (9.9 mmol) y ciclohexilaldehído (0.6 mL, 5 mmol), y la reacción se mantiene en agitación 12 h a temperatura ambiente. El MgSO_4 se filtra y el filtrado se lava con agua (5 mL). La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (5 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución de NaCl saturada (10 mL), se seca sobre MgSO_4 y se filtra. La eliminación del disolvente a presión reducida conduce a **61** como un aceite incoloro (540 mg, 60%).

^1H RMN: 7.55-7.51 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.92-1.54 (m, 6H), 1.40-1.05 (m, 5H).

5.3.2. Síntesis de aril vinil sulfonas

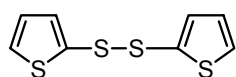
Preparación de los disulfuros**Bis(2-naftil) disulfuro (63)**¹⁸⁰

Sobre una disolución de 2-naftalenotiol (1.5 g, 9.4 mmol) y DMSO (2 mL, 28.1 mmol) en CH₂Cl₂ (28 mL), se añade TMSCl (119 µL, 0.94 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 min. Se adiciona una disolución de NaOH (10%, 30 mL) y tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se lava con EtOH frío, obteniéndose **63** como un sólido blanco (1.19 g, 80%).

P.f.: 141-142 °C.

¹H RMN: 8.00-7.97 (m, 2H), 7.82-7.70 (m, 6H), 7.62 (dd, *J*= 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 4H).

¹³C RMN: 134.2, 133.5, 132.5, 128.9, 127.7, 127.4, 126.7, 126.5, 126.2, 125.6.

Bis(2-tiofenil) disulfuro (64)¹⁸¹

Una disolución de 2-mercaptotiofeno (3.4 g, 29.2 mmol) y DMSO (2.8 mL, 39.5 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se enfría a 0 °C y los cristales resultantes se filtran y se lavan con EtOH frío, obteniéndose el disulfuro **64** como un sólido amarillo (2.94 g, 88%).

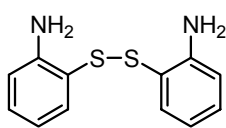
P.f.: 56-57 °C

¹H RMN: 7.53 (dd, *J*= 5.4, 1.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J*= 3.5, 1.3 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J*= 5.4, 3.5 Hz, 2H).

¹³C RMN: 135.4, 132.1, 127.6.

180 F.-E. Chen, Y.-W. Lu, Y.-P. He, Y.-F. Luo, M.-G. Yan, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3487.

181 T. J. Blacklock, P. Sohar, J. W. Butcher, T. Lamanec, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1672.

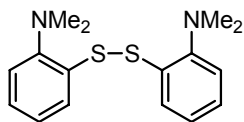
Bis(2-aminofenil) disulfuro (65)¹⁵⁴

Una disolución de 2-aminotiofenol (10 g, 80 mmol) y DMSO (2.8 mL, 39.5 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se enfría a 0 °C y los cristales resultantes se filtran y se lavan con EtOH frío, obteniéndose el disulfuro **65** como un sólido amarillo (9.6 g, 97%).

P.f.: 91-93 °C [bibl.: 92-93 °C].

¹H RMN: 7.15 (m, 4H), 6.71 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 2H), 6.59 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 4.33 (bs, 4H).

¹³C RMN: 148.6, 136.8, 131.6, 118.7, 118.2, 115.2.

Bis[2-(*N,N*-dimetilamino)fenil] disulfuro (66)^{38c}

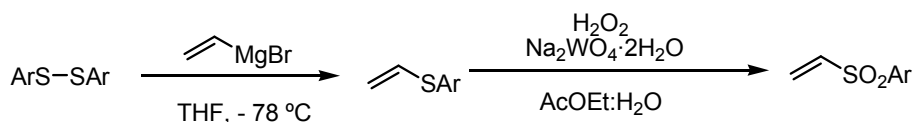
Sobre una suspensión de **65** (1 g, 4 mmol) y K₂CO₃ (2.2 g, 16 mmol) en CH₃CN (80 mL) a temperatura ambiente se añade Mel (1 mL, 16 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 d. Se añade agua (20 mL) y, tras el *proceso estándar de aislamiento*, el residuo

se purifica por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo 6:1), dando lugar a **66** como un sólido amarillo (1 g, 90%).

P.f.: 81-82 °C.

¹H RMN: 7.48 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 4H), 7.08-6.98 (m, 2H), 2.83 (s, 12H).

¹³C RMN: 151.4, 132.3, 126.5, 125.5, 124.7, 119.8, 44.9.

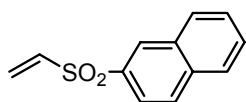
Procedimiento estándar para la preparación de las vinil sulfonas:

154 W. E. Fristad, J. R. Peterson, *Synth. Commun.* **1985**, 15, 1.

38 (c) M. Rodríguez Rivero, J. C. de la Rosa, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14992.

Sobre una disolución de disulfuro (5 mmol) en THF (50 mL), enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añade una disolución 1 M de bromuro de vinil magnesio en THF (7.5 mL, 7.5 mmol). La mezcla se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y entonces se añade una disolución saturada de NH_4Cl (2 mL). La fase orgánica se separa y se lava con una disolución 2 N de NaOH (2 x 10 mL). El conjunto de las fases orgánicas se seca (MgSO_4) y se concentra. El residuo se disuelve en EtOAc (25 mL) y se trata con H_2O (3 mL) y $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (131 mg, 0.25 mmol). A la mezcla resultante, enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añade lentamente una disolución al 30% de H_2O_2 (0.75 mL). La mezcla se agita a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, se deja alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agita durante 5 h más. Entonces, se enfría de nuevo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trata con una disolución 1 M de Na_2SO_3 (6 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento*, el residuo se purifica por cromatografía en columna dando lugar a la correspondiente vinil sulfona.

2-Naftil vinil sulfona (67)



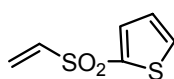
Seguendo el procedimiento general, la reacción del disulfuro **63** (1.6 g, 5 mmol) con una solución 1 M de bromuro de vinil magnesio en THF (7.5 mL, 7.5 mmol) y posterior oxidación conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) a **67** como un sólido blanco (764 mg, 70%).

P.f.: $97\text{--}98\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H RMN: 8.50 (s, 1H), 8.05-7.87 (m, 3H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.72-7.57 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 16.6, 9.8\text{ Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J = 16.6\text{ Hz}$, 1H), 6.07 (d, $J = 9.8\text{ Hz}$, 1H).

^{13}C RMN: 138.5, 136.4, 135.3, 132.2, 129.7, 129.7, 129.4, 129.3, 128.0, 127.8, 127.7, 122.6.

2-Tiofenil vinil sulfona (68)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del disulfuro **64** (1.15 g, 5 mmol) con una solución 1 M de bromuro de vinil magnesio en THF (7.5 mL, 7.5 mmol) y posterior oxidación conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1) a **68** como un sólido blanco (662 mg, 76%).

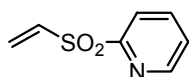
P.f.: 47-48 °C

$^1\text{H RMN}$: 7.72 (dd, $J = 4.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 3.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 4.9, 3.8$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 16.5, 9.8$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 16.5, 0.5$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 9.8, 0.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$: 140.8, 139.0, 134.4, 134.1, 128.1, 127.3.

EM (FAB+): 175.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 29).

2-Piridil vinil sulfona (69)



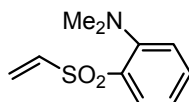
Siguiendo el procedimiento general, la reacción del bis(2-piridil) disulfuro (1.1 g, 5 mmol) con una disolución 1 M de bromuro de vinil magnesio en THF (7.5 mL, 7.5 mmol) y posterior oxidación conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 2:1) a **69** como un aceite amarillo (728 mg, 86%).

$^1\text{H RMN}$: 8.75-8.65 (m, 1H), 8.10-7.86 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 1H), 6.87 (dd, $J = 16.7, 10.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$: 157.5, 150.3, 138.4, 135.7, 130.7, 127.4, 122.1.

EM (FAB+): 170.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100).

2-(*N,N*-Dimetilamino)fenil vinil sulfona (70)



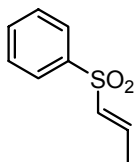
Sobre una disolución de 2-(*N,N*-dimetilamino)fenil metil sulfona (**5**) (200 mg, 1.2 mmol) en THF (4 mL), enfriada a -78 °C, se añade lentamente una disolución 2.5 M de *n*BuLi en hexano (0.5 mL, 1.3 mmol). La mezcla se agita a -78 °C durante 30 min y entonces añade sobre una suspensión de yoduro de *N,N*-dimetilmetilenamonio (sal de Eschenmoser, 858 mg, 4.6 mmol) a -78 °C en THF (40 mL). La mezcla se agita durante 5 min y se añade H_2O (2 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo y CaCO_3 (232 mg, 2.4 mmol) se disuelven en CH_3CN (20 mL) y se añade MeI (144 μL , 2.4 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y se añade H_2O (2 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) obteniéndose **70** como un aceite incoloro (77 mg, 30%).

$^1\text{H RMN}$: 7.99-7.94 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 16.8, 9.9$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.67 (s, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$: 154.1, 138.7, 137.0, 134.6, 129.3, 127.4, 125.2, 123.7, 45.9.

EM (FAB⁺): 212.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100).

(E)-1-(Fenilsulfonil)-1-propeno **71**¹⁸²



Sobre una disolución de **1** (2 g, 12.8 mmol) en THF (60 mL), enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añade una disolución 2.5 M de *n*BuLi en hexano (5.6 mL, 14.0 mmol). La mezcla se agita a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min y se añade acetaldehído (782 μL , 14 mmol). La disolución naranja resultante se agita a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h y se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* se obtiene el alcohol intermedio. Una disolución de este alcohol sin purificar en CH_2Cl_2 (40 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se trata sucesivamente con Et_3N (17.9 mL, 128 mmol) y MsCl (1.5 mL, 19.2 mmol). La mezcla de reacción se agita a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min y a temperatura ambiente durante 12 h, tras lo cual se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 10:1), obteniéndose **71** como un sólido blanco (1.58 g, 68%).

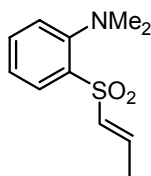
P.f.: $67\text{--}68\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.90-7.85 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 3H), 6.99 (dc, $J = 6.9$ y 15.1 Hz, 1H), 6.35 (dc, $J = 1.2$ y 15.1 Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 1.2$ y 6.9 Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$: 142.5, 140.7, 133.2, 131.8, 129.2, 127.5, 17.3.

EM (FAB⁺): 183 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100).

182 L. Horner, I. Ertel, H. D. Ruprecht, O. Belovsky, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 1582.

(E)-1-[2-(N,N-Dimetilamino)fenilsulfonil]-1-propeno (72)

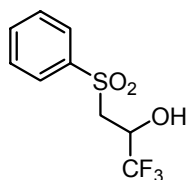
Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la obtención de **71**, la reacción de **5** (1 g, 5 mmol) con acetaldehído (308 μ L, 5.5 mmol) y posterior deshidratación conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 10:1) a **72** como un sólido blanco (720 mg, 64%).

P.f.: 82-83 °C.

$^1\text{H RMN}$: 8.07-8.02 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.02-6.80 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 1.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$: 153.9, 142.4, 137.7, 134.3, 131.8, 129.1, 125.2, 123.6, 46.0, 17.3.

EM (FAB+): 226 (M^+ +H, 100).

3-Fenilsulfonil-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano (73)¹⁵⁷

Sobre una disolución de **1** (0.8 g, 5 mmol) en THF (10 mL), enfriada a 0 °C, se añade NaH (0.3 g, 7.5 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min y se añade trifluoroacetato de etilo gota a gota (1.8 mL, 15 mmol). La disolución se agita a 80 °C durante 2 h y entonces se hidroliza con una disolución saturada de NaCl (10 mL). Tras el *proceso estándar de*

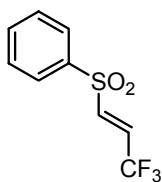
aislamiento se obtiene la cetona intermedia. Sobre una disolución de esta cetona sin purificar en MeOH (10 mL) se añade NaBH₄ (1.25 g, 5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1), obteniéndose **73** como un sólido blanco (1.15 g, 91%).

P.f.: 73-74 °C.

$^1\text{H RMN}$: 7.99-7.93 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 3.79 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.51-3.35 (m, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$: 138.6, 134.6, 129.6, 128.0, 123.5 (c, $J_{\text{C-F}}$ = 281.7 Hz), 65.9 (c, $J_{\text{C-F}}$ = 34.1 Hz), 56.1.

¹⁵⁷ H. Tsuge, T. Okano, S. Eguchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 2761.

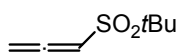
3-Fenilsulfonil-1,1,1-trifluoropropeno (74)¹⁸³

Sobre una disolución de **73** (1.15 g, 4.5 mmol) y DMAP (54 mg, 0.45 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se añaden sucesivamente a 0 °C Et₃N (1.3 mL, 9 mmol) y TFAA (0.8 mL, 5.4 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una 2 h y entonces se añade una disolución saturada de NH₄Cl (5 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 5:1), obteniéndose **74** como un sólido blanco (0.96 g, 90%).

P.f.: 68-69 °C.

¹H RMN: 7.95-7.90 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 15.0, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 15.0, 6.0 Hz, 1H).

¹³C RMN: 139.2 (c, *J*_{C-F} = 5.5 Hz), 137.9, 134.7, 129.7, 128.7 (c, *J*_{C-F} = 36.8 Hz), 128.3, 121.1 (c, *J*_{C-F} = 274.0 Hz).

1-[(1,1-Dimetiletil)sulfonil]-1,2-propadieno (75)¹⁵⁸

Una disolución de cloruro de *terc*-butil sulfonilo (500 mg, 3.5 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se añade gota a gota a una disolución a 0 °C de alcohol propargílico (0.21 mL, 3.5 mol) y NEt₃ (0.6 mL, 4.3 mol) en CH₂Cl₂ (11 mL). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min, se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con CH₂Cl₂ (10 mL). A continuación se lava sucesivamente con una disolución de H₂SO₄ al 10% (20 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y H₂O (20 mL). Entonces se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a vacío, obteniéndose un aceite naranja. Este residuo se disuelve en clorobenceno (22 mL) y se calienta a reflujo durante 16 h. La evaporación del disolvente deja un sólido marrón, que se disuelve en Et₂O (4 mL) y se deja a -20 °C durante 24 h. El filtrado y secado de los cristales formados conduce a **75** como un sólido amarillo (451 mg, 80%).

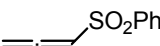
P.f.: 79-80 °C.

¹H RMN: 6.08 (t, *J* = 6.4, 3.5 Hz, 1 H), 5.47 (d, *J* = 6.4, 1.5 Hz, 2 H), 1.42 (s, 9 H).

183 T. Taguchi, G. Tomizawa, M. Nakazima and Y. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4075.

158 H.-J. Gais, M. van Gumpel, M. Schleusner, G. Raabe, J. Runsink, C. Vermeeren, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4275.

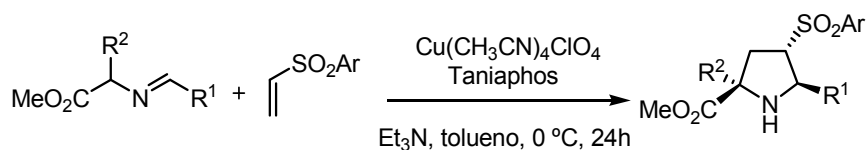
1-Fenilsulfonil-1,2-propadieno (76)


 SO_2Ph
 A una disolución de tiofenol (460 μL , 4.5 mmol) en ácido acético (260 μL , 4.5 mmol) a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ se añade ClSO_2Cl (770 μL , 9.5 mmol) durante 30 min. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se elimina el cloruro de acetilo a presión reducida ($40\text{ }^\circ\text{C}$, 630 mmHg) durante 2 h. El cloruro de fenilsulfinilo (563 mg, 3.5 mmol) se utiliza sin purificar siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de **75**. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1), obteniéndose **76** como un aceite incoloro (410 mg, 65%).

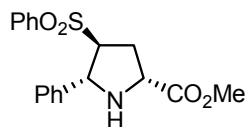
$^1\text{H RMN}$: 7.95-6.75 (m, 5H), 5.85 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.65 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H).

5.3.3. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar

Procedimiento estándar para la cicloadición 1,3-dipolar asimétrica de iluros de azometino:



Una disolución del ligando Taniaphos (6.9 mg, 0.01 mmol) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$ (3.2 mg, 0.01 mmol) en tolueno (1 mL) se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se añaden sucesivamente una disolución de iminoéster (0.20 mmol) en tolueno (0.5 mL) y Et_3N (5.0 μL , 0.036 mmol). La mezcla se enfría a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añade una disolución de la vinil sulfona (0.20 mmol) en tolueno (0.5 mL). Después de 24 h la mezcla se filtra a través de Celita y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna.

(2R,4S,5R)-5-Fenil-4-(fenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-77a)

mg, 87%).

P.f.: 101-102 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -14 (c 0.50, CHCl₃).

HPLC: 83% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min = 28.7 (2R,4S,5R) y 32.3 (2S,4R,5S)].

Recristalización con CH₂Cl₂/hexano a -20 °C conduce al isómero (2R,4S,5R).

$[\alpha]_D^{20}$: -21 (c 0.50, CHCl₃), 99% ee.

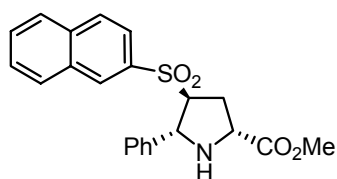
¹H RMN: 7.85-7.77 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.21 (bs, 5H), 4.73 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 14.0, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 2.56 (bs, 1H), 2.36 (dt, *J* = 14.0, 8.9 Hz, 1H).

¹³C RMN: 173.2, 141.0, 138.0, 133.8, 129.2, 128.5, 128.5, 127.8, 126.8, 70.1, 62.7, 59.3, 52.3, 31.1.

EM (EI+): 346.0 (M⁺+H, 100).

EMAR (EI+): calculada para C₁₈H₂₀NO₄S, 346.1121; encontrada, 346.1115.

Análisis elemental: calculado para C₁₈H₁₉NO₄S: C, 62.59; H, 5.54; N, 4.06; S, 9.28. Encontrado: C, 62.29; H, 5.48; N, 4.01; S, 9.17.

(2R,4S,5R)-5-Fenil-4-[(2-naftil)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-78)

P.f.: 108-109 °C.

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **67** (43.6 mg, 0.2 mmol) con **59a** (35.6 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a **exo-78** como un sólido blanco (56 mg, 71%).

$[\alpha]_D^{20}$: 0 (c 0.51, CHCl_3).

HPLC: ee determinado sobre el producto *N*-metilado (punto 5.3.4.).

^1H RMN: 8.40 (bs, 1H), 7.97-7.84 (m, 3H), 7.76-7.59 (m, 3H), 7.23-7.04 (m, 5H), 4.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.80-3.65 (m, 4H), 2.75 (ddd, J = 13.9, 7.6, 4.6 Hz, 1H), 2.57 (bs, 1H), 2.37 (dt, J = 13.9, 8.9 Hz, 1H).

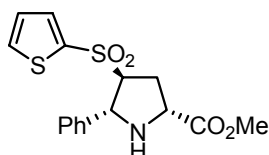
^{13}C RMN: 173.3, 140.9, 135.3, 134.7, 132.0, 130.5, 129.6, 129.4, 129.3, 128.4, 127.9, 127.7, 127.7, 126.8, 122.8, 70.1, 62.9, 59.3, 52.3, 31.2.

EM (FAB+): 396.1 (M^+H , 100).

EMAR (EI+): calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$, 396.1264; encontrada, 396.1269.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: C, 66.82; H, 5.35; N, 3.54; S, 8.11 Encontrado: C, 66.66; H, 5.30; N, 3.46; S, 7.73.

(2*R*,4*S*,5*R*)-5-Fenil-4-[(2-tiofenil)sulfonyl]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-79)



Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **68** (34.8 mg, 0.2 mmol) con **59a** (35.6 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a **exo-79** como un sólido blanco (61 mg, 87%).

P.f.: 84-85 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -16 (c 0.67, CHCl_3).

HPLC: 83% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 35.1 (2*R*,4*S*,5*R*) y 55.1 (2*S*,4*R*,5*S*)].

^1H RMN: 7.68 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.09 (dd, J = 4.8, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 4H), 2.76 (ddd, J = 14.0, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 2.57 (bs, 1H), 2.43 (dt, J = 14.0, 9.0 Hz, 1H).

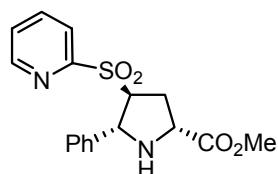
^{13}C RMN: 173.1, 141.0, 138.7, 134.9, 134.5, 128.6, 128.0, 127.8, 126.8, 71.7, 63.1, 59.3, 52.3, 31.5.

EM (FAB+): 352.0 (M^+H , 100).

EMAR (EI+): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}_2$, 352.0685; encontrada, 352.0677.

Análisis elemental: calculado para $C_{16}H_{17}NO_4S_2$: C, 54.68; H, 4.88; N, 3.99; S, 18.25. Encontrado: C, 54.71 ; H, 4.73; N, 3.89; S, 18.02.

(2*R*,4*S*,5*R*)-5-Fenil-4-[(2-piridil)sulfonil]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-80)



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **69** (33.6 mg, 0.2 mmol) con **59a** (35.6 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a **exo-80** como un sólido blanco (50 mg, 72%).

P.f.: 103-104 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +3 (c 0.83, $CHCl_3$).

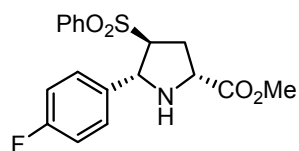
HPLC: 50% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 39.9 (2*R*,4*S*,5*R*) y 63.5 (2*S*,4*R*,5*S*)].

1H RMN: 8.55-8.45 (m, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.27-7.11 (m, 5H), 4.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.76 (ddd, J = 13.9, 7.8, 5.1 Hz, 1H), 2.60 (bs, 1H), 2.47 (dt, J = 13.8, 9.1 Hz, 1H).

^{13}C RMN: 173.3, 156.3, 150.2, 140.4, 137.8, 128.4, 127.8, 127.3, 127.0, 122.8, 66.1, 62.9, 59.3, 52.3, 30.7.

EM (FAB+): 347.0 ($M^+ + H$, 100).

(2*R*,4*S*,5*R*)-4-Fenilsulfonil-5-(4-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-77b)



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **62** (33.6 mg, 0.2 mmol) con **59b** (39.0 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a **exo-77b** como un sólido amarillo (66 mg, 91%).

P.f.: 75-76 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -22 (c 0.50, $CHCl_3$).

HPLC: 82% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min = 32.4 (2*R*,4*S*,5*R*) y 49.0 (2*S*,4*R*,5*S*)].

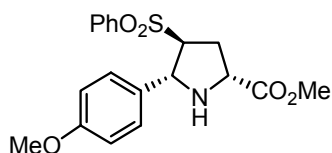
^1H RMN: 7.85-7.75 (m, 2H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.90 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.76 (ddd, J = 10.3, 5.6, 4.9 Hz, 1H), 2.55 (bs, 1H), 2.34 (dt, J = 14.0, 8.8 Hz, 1H).

^{13}C RMN: 173.2, 162.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 246.4 Hz), 137.8, 136.8 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.7 Hz), 133.9, 129.3, 128.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.2 Hz), 128.4, 115.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 21.4 Hz), 70.0, 61.9, 59.1, 52.3, 30.9.

EM (FAB+): 364.1 (M^+ +H, 100).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_4\text{S}$: C, 59.49; H, 4.99; N, 3.85; S, 8.82. Encontrado: C, 59.20; H, 4.98; N, 3.75; S, 8.78.

(2*R*,4*S*,5*R*)-4-Fenilsulfonil-5-(4-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-77c)



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **62** (33.6 mg, 0.2 mmol) con **59c** (41.5 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a *exo*-77c como un aceite amarillo (55 mg, 71%).

$[\alpha]_D^{20}$: -17 (c 0.40, CHCl_3).

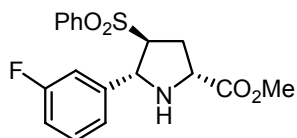
HPLC: 84% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min = 47.4 (2*R*,4*S*,5*R*) y 60.5 (2*S*,4*R*,5*S*)].

^1H RMN: 7.85-7.77 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.84-3.67 (m, 6H), 3.66-3.57 (m, 1H), 2.70 (ddd, J = 13.9, 7.6, 4.8 Hz, 1H), 2.49 (bs, 1H), 2.35 (dt, J = 13.8, 8.9 Hz, 1H).

^{13}C RMN: 173.3, 159.1, 138.0, 133.7, 132.9, 129.2, 128.4, 127.9, 113.9, 69.9, 62.3, 59.1, 55.2, 52.3, 31.2.

EM (FAB+): 376.1 (M^+ +H, 100).

EMAR (EI+): calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$, 376.1222; encontrada, 376.1219.

(2R,4S,5R)-4-Fenilsulfonil-5-(3-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-77d)

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **62** (33.6 mg, 0.2 mmol) con **59d** (39.0 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a **exo-77d** como un aceite naranja (60 mg, 83%).

$[\alpha]_D^{20}$: +61 (c 0.30, CHCl₃).

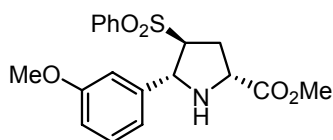
HPLC: ee determinado sobre el producto *N*-metilado (punto 5.3.4.).

¹H RMN: 7.89-7.73 (m, 2H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.56 (m, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 14.0, 7.4, 4.1 Hz, 1H), 2.45-2.17 (m, 2H).

¹³C RMN: 173.1, 162.8 (d, *J*_{F-C} = 246.4 Hz), 144.0 (d, *J*_{C-F} = 7.1 Hz), 137.8, 134.0, 130.1 (d, *J*_{C-F} = 8.2 Hz), 129.6, 128.5, 122.4 (d, *J*_{C-F} = 2.7 Hz), 114.7 (d, *J*_{C-F} = 21.4 Hz), 113.8 (d, *J*_{C-F} = 22.5 Hz), 70.2, 61.9, 59.2, 52.4, 30.7.

EM (FAB+): 364.1 (M⁺+H, 100).

EMAR (EI+): calculada para C₁₈H₁₉FNO₄S, 364.1028; encontrada, 364.1019.

(2R,4S,5R)-4-Fenilsulfonil-5-(3-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-77e)

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **62** (33.6 mg, 0.2 mmol) con **59e** (41.5 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a **exo-77e** como un aceite amarillo (53 mg, 71%).

$[\alpha]_D^{20}$: -16 (c 0.85, CHCl₃).

HPLC: 85% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; *t*_R/min = 59.4 (2*S*,4*R*,5*S*) y 67.5 (2*R*,4*S*,5*R*)].

¹H RMN: 7.87-7.75 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 1H), 6.82-6.70 (m, 3H), 4.72 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.78-3.71

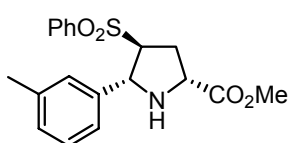
(m, 6H), 3.69-3.59 (m, 1H), 2.69 (ddd, $J = 13.9, 7.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.49 (bs, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H).

^{13}C RMN: 173.3, 159.7, 142.9, 137.9, 133.8, 129.6, 129.2, 128.5, 118.8, 113.4, 112.3, 70.3, 62.6, 59.4, 55.1, 52.3, 30.9.

EM (FAB+): 376.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100).

EMAR (EI+): calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$, 376.1232; encontrada, 376.1219.

(2R,4S,5R)-4-Fenilsulfonil-5-(3-tolil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-77f)



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **62** (33.6 mg, 0.2 mmol) con **59f** (38.2 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a **exo-77f** como un sólido blanco (53 mg, 74%).

P.f.: 93-94 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -19 (c 0.27, CHCl_3).

HPLC: ee determinado sobre el producto *N*-metilado (punto 5.3.4.).

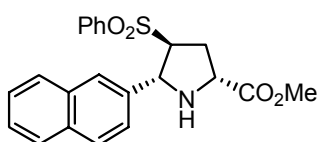
^1H RMN: 7.87-7.75 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.61 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.62-2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

^{13}C RMN: 173.2, 140.6, 138.1, 138.0, 133.8, 129.1, 128.6, 128.5, 127.5, 123.8, 70.0, 62.9, 59.3, 52.3, 31.1, 21.3.

EM (FAB+): 360.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100).

EMAR (EI+): calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$, 360.1263; encontrada, 360.1269.

(2R,4S,5R)-4-Fenilsulfonil-5-(2-naftil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-77g)



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **62** (33.6 mg, 0.2 mmol) con **59g** (45.5 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía

en columna (hexano:AcOEt 3:1) a **exo-77g** como un sólido blanco (56 mg, 71%).

P.f.: 147-148 °C

[α]_D²⁰: -46 (c 0.50, CHCl₃).

HPLC: 65% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min = 46.3 (2*S*,4*R*,5*S*) y 50.4 (2*R*,4*S*,5*R*)].

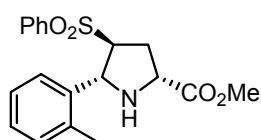
¹H RMN: 7.85-7.65 (m, 5H), 7.61 (bs, 1H), 7.54-7.32 (m, 6H), 4.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.82-3.69 (m, 4H), 2.83-2.53 (m, 2H), 2.43 (dt, J = 14.0, 8.9 Hz, 1H).

¹³C RMN: 173.2, 138.3, 137.9, 133.8, 133.0, 132.9, 129.2, 128.5, 128.5, 127.9, 127.5, 126.2, 126.1, 126.0, 124.2, 70.0, 62.8, 59.3, 52.3, 30.9.

EM (FAB⁺): 396.2 (M⁺+H, 100).

EMAR (EI⁺): calculada para C₂₂H₂₂NO₄S, 396.1272; encontrada, 396.1269.

(2*R*,4*S*,5*R*)-4-Fenilsulfonil-5-(2-tolil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-77h)



Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **62** (33.6 mg, 0.2 mmol) con **59h** (38.2 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a **exo-77h** como un sólido blanco (66 mg, 92%).

P.f.: 112-113 °C

[α]_D²⁰: -16 (c 0.50, CHCl₃).

HPLC: 41% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min = 26.8 (2*S*,4*R*,5*S*) y 30.1 (2*R*,4*S*,5*R*)].

¹H RMN: 7.84-7.74 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.92 (bs, 1H), 4.65 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 1H), 2.72 (ddd, J = 14.0, 7.1, 4.4 Hz, 1H), 2.60-2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

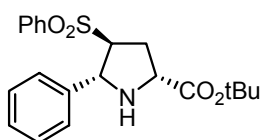
¹³C RMN: 173.2, 140.6, 138.1, 138.0, 133.8, 129.1, 129.2, 128.6, 128.5, 127.5, 123.8, 70.0, 62.9, 59.3, 52.3, 31.1, 21.3.

EM (FAB⁺): 360.0 (M⁺+H, 100).

EMAR (EI+): calculada para $C_{19}H_{22}NO_4S$, 360.1264; encontrada, 360.1269.

Análisis elemental: calculado para $C_{19}H_{21}NO_4S$: C, 63.49; H, 5.89; N, 3.90; S, 8.92. Encontrado: C, 63.18 ; H, 5.87; N, 3.79; S, 8.88.

(2*R*,4*S*,5*R*)-5-Fenil-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo (*exo*-77i)



(65 mg, 84%).

Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **62** (33.6 mg, 0.2 mmol) con **59i** (43.8 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a *exo*-77i como un aceite incoloro

$[\alpha]_D^{20}$: -15 (c 0.30, $CHCl_3$).

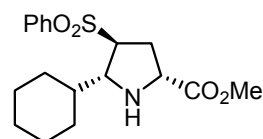
HPLC: 81% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 11.2 (2*S*,4*R*,5*S*) y 14.2 (2*R*,4*S*,5*R*)].

1H RMN: 7.84-7.74 (m, 2H), 7.64-7.38 (m, 3H), 7.18 (bs, 5H), 4.63 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 8.1, Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

EM (FAB+): 388.1 ($M^+ + H$, 100).

EMAR (EI+): calculada para $C_{21}H_{25}NO_4S$, 387.1574; encontrada, 387.1578.

(2*R*,4*S*,5*R*)-5-Ciclohexil-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo (*exo*-81)



(35 mg, 50%).

Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **62** (33.6 mg, 0.2 mmol) con **61** (36.6 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a *exo*-81 como un aceite incoloro

$[\alpha]_D^{20}$: +3 (c 0.31, $CHCl_3$).

HPLC: 69% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min= 22.7 (2*R*,4*S*,5*R*) y 25.3 (2*S*,4*R*,5*S*)].

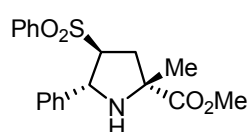
^1H RMN: 7.95-7.85 (m, 2H), 7.72-7.54 (m, 3H), 3.99 (dd, J = 9.6, 7.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.39 (m, 2H), 2.50 (ddd, J = 14.1, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 2.20-1.96 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 5H), 1.32-0.81 (m, 6H).

^{13}C RMN: 173.4, 138.2, 133.9, 129.4, 128.7, 66.0, 63.9, 59.3, 52.2, 42.1, 31.7, 30.3, 28.2, 26.2, 26.1, 25.9.

EM (FAB+): 352.0 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

EMAR (EI+): calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$, 352.1584; encontrada, 352.1583.

(2*R*,4*S*,5*R*)-5-Fenil-4-fenilsulfonil-2-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (exo-82)



mg, 45%).

Siguiendo el procedimiento general, la cicloadición de **62** (33.6 mg, 0.2 mmol) con **60** (38.2 mg, 0.2 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a **exo-82** como un sólido blanco (32

P.f.: 82-83 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -5 (c 0.30, CHCl_3).

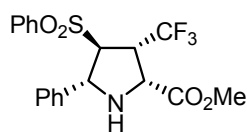
HPLC: 80% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_{R} /min= 16.6 (2*S*,4*R*,5*S*) y 19.9 (2*R*,4*S*,5*R*)].

^1H RMN: 7.74-7.65 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.15 (bs, 5H), 4.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.87 (c, J = 8.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.79 (dd, J = 13.7, 8.5 Hz, 1H), 2.61 (bs, 1H), 2.36 (dd, J = 13.6, 9.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H).

^{13}C RMN: 176.2, 139.8, 138.4, 133.6, 129.0, 128.5, 128.2, 127.8, 127.1, 69.8, 65.0, 63.3, 52.6, 38.5, 26.0.

EM (FAB+): 360.1 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

EMAR (EI+): calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$, 360.1268; encontrada, 360.1269.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-Fenil-4-fenilsulfonil-3-(trifluorometil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (*exo*-83)

Seguendo el procedimiento general, la cicloadición de **74** (47.2 mg, 0.2 mmol) con **61** (35.6 mg, 0.2 mmol) a -78 °C conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1) a *exo*-**83** como un aceite incoloro (33 mg, 40%).

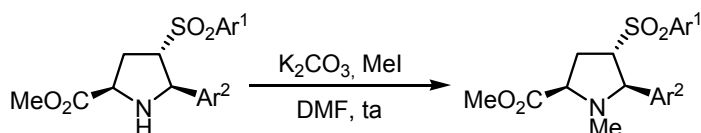
$[\alpha]_D^{20}$: -19 (c 0.30, CHCl₃).

HPLC: 68% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min = 9.8 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*) y 13.8 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)].

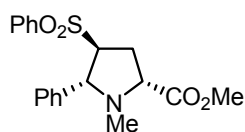
¹H RMN: 7.77-7.71 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.20-7.09 (m, 5H), 4.57 (dd, J = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 3.79-3.69 (m, 4H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.57 (t, 11.0 Hz, 1H).

¹³C RMN: 168.3, 138.2, 137.1, 134.4, 129.4, 128.8, 128.5, 128.4, 127.0, 125.5 (c, J_{C-F} = 282.2 Hz), 70.7, 63.1, 61.4, 52.5, 49.4 (c, J_{C-F} = 26.4 Hz).

Análisis elemental: calculado para C₁₉H₁₈F₃NO₄S: C, 55.20; H, 4.39; N, 3.39; S, 7.76. Encontrado: C, 55.49; H, 4.42; N, 3.09; S, 7.45.

5.3.4. N-Metilación de sulfonilpirrolidinas**Procedimiento estándar para la N-metilación de los cicloaductos:**

A una disolución de pirrolidina (1.4 mmol) y K₂CO₃ (796 mg, 5.8 mmol) en DMF (14 mL) se añade MeI (130 μ L, 2.1 mmol). La mezcla se agita durante 4 h y entonces se añade Et₂O (20 mL), se lava con H₂O (3 x 10 mL) y la fase acuosa se extrae con Et₂O (20 mL). El conjunto de la fase orgánica se seca (MgSO₄) y concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1), obteniéndose el cicloaducto *N*-metilado.

(2*R*,4*S*,5*R*)-5-Fenil-4-fenilsulfonil-1-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (84)

Siguiendo el procedimiento general, la *N*-metilación de **77a** (500 mg, 1.4 mmol, 99% ee) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) a **84** como un sólido blanco (477 mg, 92%).

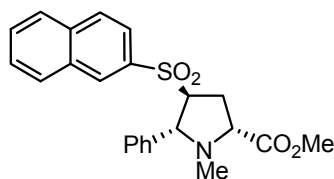
P.f.: 112-113 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: -34 (c 0.50, CHCl₃).

HPLC: 99% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min = 12.2 (2*R*,4*S*,5*R*) y 15.2 (2*S*,4*R*,5*S*)].

¹H RMN: 7.77-7.69 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.21-7.09 (m, 5H), 3.88 (dd, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 9.7, 7.2 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 13.9, 7.1, 3.6 Hz, 1H), 2.38 (dt, J = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H).

¹³C RMN: 172.1, 140.0, 137.8, 133.7, 129.1, 128.4, 128.3, 123.6, 127.4, 70.1, 68.9, 66.0, 51.9, 38.8, 29.8.

(2*R*,4*S*,5*R*)-5-Fenil-4-(2-naftil)sulfonil-1-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (85)

Siguiendo el procedimiento general, la *N*-metilación de **78** (557 mg, 1.4 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) a **85** como un sólido blanco (510 mg, 89%).

P.f.: 130-131 °C.

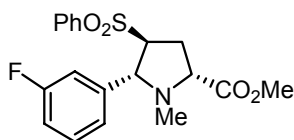
$[\alpha]_D^{20}$: -9 (c 0.30, CHCl₃).

HPLC: 75% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min = 19.2 (2*R*,4*S*,5*R*) y 21.9 (2*S*,4*R*,5*S*)].

¹H RMN: 8.39 (bs, 1H), 7.97-7.80 (m, 3H), 7.71-7.57 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 3H), 3.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.56 (dd, J = 9.5, 7.4 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 13.9, 7.4, 4.0 Hz, 1H), 2.42 (dt, J = 13.8, 9.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H).

^{13}C RMN: 172.3, 139.7, 135.1, 134.5, 131.8, 130.4, 129.4, 129.3, 129.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 122.6, 70.3, 68.9, 66.1, 52.0, 38.8, 29.8.

(2*R*,4*S*,5*R*)-4-Fenilsulfonil-5-(3-fluorofenil)-1-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (86)



Seguendo el procedimiento general, la *N*-metilación de **77d** (508 mg, 1.4 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) a **86** como un sólido blanco

(449 mg, 85%).

P.f.: 96-97 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -30 (c 0.53, CHCl_3).

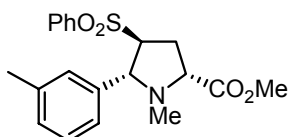
HPLC: 85% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_{R} /min = 12.9 (2*R*,4*S*,5*R*) y 19.7 (2*S*,4*R*,5*S*)].

^1H RMN: 7.85-7.71 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 1H), 7.02-6.83 (m, 3H), 3.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62-3.47 (m, 2H), 2.61 (ddd, J = 13.9, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.37 (dt, J = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

^{13}C RMN: 172.2, 162.8 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 246.4), 143.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.1 Hz), 137.8, 133.9, 130.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.2 Hz), 129.3, 128.6, 123.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.7 Hz), 114.7 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 20.9 Hz), 114.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 22.5 Hz), 69.6, 69.2, 66.1, 52.1, 39.0, 30.0.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_4\text{S}$: C, 60.46; H, 5.34; N, 3.71; S, 8.51. Encontrado: C, 60.23; H, 5.31; N, 3.64; S, 8.27.

(2*R*,4*S*,5*R*)-4-Fenilsulfonil-1-metil-5-(3-tolil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (87)



Seguendo el procedimiento general, la *N*-metilación de **77f** (502 mg, 1.4 mmol) conduce tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) a **87** como un sólido blanco (459 mg, 88%).

P.f.: 89-90 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -39 (c 0.54, CHCl_3).

HPLC: 79% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min = 14.4 (2*R*,4*S*,5*R*) y 18.9 (2*S*,4*R*,5*S*)].

^1H RMN: 7.80-7.73 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.11-7.94 (m, 3H), 6.86 (bs, 1H), 3.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 9.7, 7.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 13.8, 7.1, 3.6 Hz, 1H), 2.41 (dt, J = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

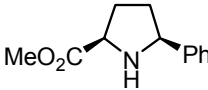
^{13}C RMN: 172.3, 139.9, 138.0, 137.9, 133.7, 129.1, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 124.6, 70.5, 69.0, 66.2, 52.1, 38.9, 29.8, 21.2.

5.3.5. Eliminación del grupo sulfonilo

Desulfonilación de 77a: (2*R*,5*S*)-5-Fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (88)¹⁸⁴ y (2*R*,5*S*)-5-Fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (89)

Una mezcla de sulfona **77a** (128 mg, 0.37 mmol, 99% ee), 5 % Na(Hg) (570 mg) y Na_2HPO_4 (710 mg, 4.9 mmol) en MeOH/THF (4 mL) se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Entonces se diluye en CH_2Cl_2 (20 mL), se decanta, se filtra y se lava con H_2O (2 x 10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1 \rightarrow AcOEt), obteniéndose **88** (33 mg, 44%) seguido de **89** (21 mg, 28%), ambos como aceites incoloros.

88:

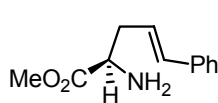
 **[α]_D²⁰ :** -29 (c 0.30, CHCl_3).
HPLC: 99% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 40/60, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_R /min = 5.5 (2*S*,5*R*) y 7.8 (2*R*,5*S*)].

^1H RMN: 7.48-7.42 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.42-2.05 (m, 4H), 1.82-1.65 (m, 1H).

184 Enantiómero (5*R*,2*S*): B. C. J. van Esseveldt, P. W. H. Vervoort, F. L. van Delft, F. P. Rutjes, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1791.

^{13}C RMN: 175.6, 143.3, 128.4, 127.2, 126.7, 63.5, 60.0, 52.1, 34.2, 30.5.

89:



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +29 (c 0.20, CHCl_3), 99% ee.

HPLC: 99% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 5/95, flujo 0.3 mL/min, λ = 210 nm; t_{R} /min= 82.9 (R) y

88.0 (S)].

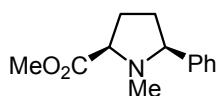
^1H RMN: 7.40-7.19 (m, 5H), 6.51 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.21-6.08 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 7.0, 5.4 Hz, 1H), 2.72-2.49 (m, 2H).

^{13}C RMN: 175.6, 137.0, 133.7, 128.5, 127.4, 126.2, 124.8, 54.2, 52.0, 38.4.

Desulfonilación de **84: (2R,5S)-5-Fenil-1-metilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (**90**) y (R,E)-5-Fenil-2-metilaminopentanoato de metilo (**91**)**

Una mezcla de sulfona **84** (128 mg, 0.36 mmol, 99% ee), 5 % Na(Hg) (570 mg) y Na_2HPO_4 (186 mg, 1.3 mmol) en MeOH/THF (2:1; 6 mL) se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Entonces se diluye en CH_2Cl_2 (20 mL), se decanta, se filtra y se lava con H_2O (2 x 10 mL). Tras el *proceso estándar de aislamiento* el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 4:1 \rightarrow AcOEt), obteniéndose **90** (48 mg, 61%) seguido de **91** (23 mg, 29%), ambos como aceites incoloros.

90:



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -55 (c 0.45, CHCl_3).

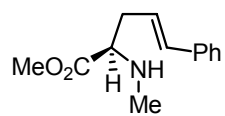
HPLC: 99% ee. [Columna Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 60/40, flujo 0.8 mL/min, λ = 210 nm; t_{R} /min= 4.9

(2R,5S) y 5.2 (2S,5R)].

^1H RMN: 7.37-7.12 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.82-1.70 (m, 1H).

^{13}C RMN: 174.4, 142.7, 128.3, 127.4, 127.2, 71.8, 68.0, 51.8, 39.8, 34.5, 27.8.

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39. Encontrado: C, 71.44 ; H, 6.00; N, 5.97.

91:
 $[\alpha]_D^{20} : -8$ (c 0.25, CHCl_3).

HPLC: 99% ee. [Column Daicel Chiralpak AS-H, *i*PrOH-hexano 5/95, flujo 0.3 mL/min, $\lambda = 210$ nm; t_R /min = 14.8 (*R*) y

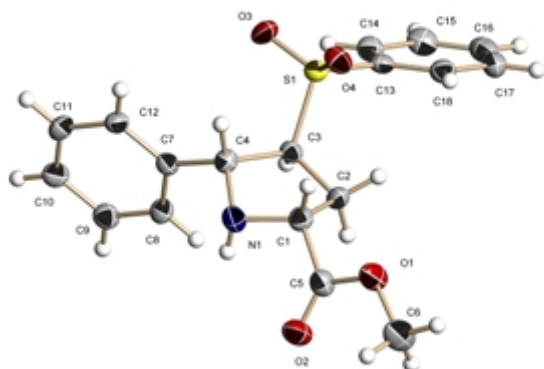
16.2 (*S*)].

^1H RMN: 7.30-7.10 (m, 5H), 6.39 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.06 (dt, $J = 15.7, 7.4$ Hz, 1H) 3.66 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.56 (bs, 1H).

^{13}C RMN: 174.9, 137.1, 133.2, 128.5, 127.3, 126.2, 124.9, 63.0, 51.7, 36.8, 34.7.

ANEXO I

ESTRUCTURA DE RAYOS X

Estructura de Rayos X del compuesto *exo-77a***Table 1.** Crystal data and structure refinement for *exo-77a*.

Empirical formula	C ₁₈ H ₁₉ N O ₄ S
Formula weight	345.40
Temperature	100(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2(1)2(1)2(1)
Unit cell dimensions	a = 8.5842(9) Å α = 90°. b = 13.1039(12) Å β = 90°. c = 15.2066(17) Å γ = 90°.
Volume	1710.5(3) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.341 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.868 mm ⁻¹
F(000)	728
Crystal size	0.20 x 0.05 x 0.03 mm ³
Theta range for data collection	4.45 to 71.41°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 10, -15 ≤ k ≤ 15, -

18<= θ <=17

Reflections collected

Independent reflections

Completeness to $\theta = 71.41^\circ$

Absorption correction

Refinement method

Data / restraints / parameters

Goodness-of-fit on F^2 Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]

R indices (all data)

Absolute structure parameter

Largest diff. peak and hole

RUTINA. H MIXTOS.

10897

3244 [$R(\text{int}) = 0.0635$]

98.7 %

Semi-empirical from equivalents

Full-matrix least-squares on F^2

3244 / 0 / 222

1.007

 $R1 = 0.0434$, $wR2 = 0.0950$ $R1 = 0.0597$, $wR2 = 0.1030$

-0.01(2)

0.305 and -0.255 e. \AA^{-3}

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for *exo-77a*. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	2256(1)	7712(1)	7590(1)	26(1)
C(1)	4283(4)	6152(2)	9159(2)	29(1)
C(2)	2549(4)	6370(2)	8974(2)	29(1)
C(3)	2553(3)	7503(2)	8733(2)	24(1)
C(4)	4210(3)	7903(2)	8996(2)	26(1)
C(5)	4498(4)	5259(2)	9771(2)	31(1)
C(6)	4667(6)	3462(3)	9828(3)	58(1)
C(7)	4263(3)	8918(2)	9455(2)	25(1)
C(8)	3479(3)	9055(2)	10249(2)	28(1)
C(9)	3604(4)	9966(2)	10701(2)	33(1)
C(10)	4500(4)	10759(2)	10369(2)	35(1)
C(11)	5273(4)	10630(2)	9583(2)	34(1)
C(12)	5150(3)	9715(2)	9126(2)	28(1)
C(13)	267(3)	7427(2)	7409(2)	27(1)
C(14)	-818(3)	8200(2)	7525(2)	32(1)
C(15)	-2374(4)	7981(2)	7362(2)	36(1)
C(16)	-2820(4)	7009(3)	7103(2)	38(1)
C(17)	-1718(4)	6251(3)	6988(2)	34(1)
C(18)	-155(4)	6461(2)	7137(2)	31(1)
N(1)	4906(3)	7085(2)	9530(2)	30(1)
O(1)	4478(3)	4390(2)	9320(2)	43(1)
O(2)	4640(3)	5331(2)	10555(2)	39(1)
O(3)	2508(2)	8777(1)	7429(2)	37(1)
O(4)	3173(2)	6984(2)	7107(1)	33(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for *exo-77a*.

S(1)-O(3)	1.433(2)
S(1)-O(4)	1.439(2)
S(1)-C(13)	1.769(3)
S(1)-C(3)	1.779(3)
C(1)-N(1)	1.449(4)
C(1)-C(5)	1.506(4)
C(1)-C(2)	1.542(4)
C(1)-H(1)	1.0000
C(2)-C(3)	1.530(4)
C(2)-H(2A)	0.9900
C(2)-H(2B)	0.9900
C(3)-C(4)	1.567(4)
C(3)-H(3)	1.0000
C(4)-N(1)	1.472(4)
C(4)-C(7)	1.502(4)
C(4)-H(4)	1.0000
C(5)-O(2)	1.202(4)
C(5)-O(1)	1.330(4)
C(6)-O(1)	1.449(4)
C(6)-H(6A)	0.9800
C(6)-H(6B)	0.9800
C(6)-H(6C)	0.9800
C(7)-C(12)	1.386(4)
C(7)-C(8)	1.395(4)
C(8)-C(9)	1.381(4)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(10)	1.388(5)
C(9)-H(9)	0.9500
C(10)-C(11)	1.378(5)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.389(4)
C(11)-H(11)	0.9500

C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(18)	1.380(4)
C(13)-C(14)	1.387(4)
C(14)-C(15)	1.389(4)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-C(16)	1.387(4)
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.383(5)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.388(5)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-H(18)	0.9500
N(1)-H(1A)	0.87(4)
O(3)-S(1)-O(4)	118.47(14)
O(3)-S(1)-C(13)	108.93(13)
O(4)-S(1)-C(13)	108.00(13)
O(3)-S(1)-C(3)	107.13(13)
O(4)-S(1)-C(3)	108.58(13)
C(13)-S(1)-C(3)	104.93(13)
N(1)-C(1)-C(5)	111.7(3)
N(1)-C(1)-C(2)	105.7(2)
C(5)-C(1)-C(2)	112.0(3)
N(1)-C(1)-H(1)	109.1
C(5)-C(1)-H(1)	109.1
C(2)-C(1)-H(1)	109.1
C(3)-C(2)-C(1)	102.8(2)
C(3)-C(2)-H(2A)	111.2
C(1)-C(2)-H(2A)	111.2
C(3)-C(2)-H(2B)	111.2
C(1)-C(2)-H(2B)	111.2
H(2A)-C(2)-H(2B)	109.1
C(2)-C(3)-C(4)	105.4(2)
C(2)-C(3)-S(1)	112.53(19)

C(4)-C(3)-S(1)	109.14(18)
C(2)-C(3)-H(3)	109.9
C(4)-C(3)-H(3)	109.9
S(1)-C(3)-H(3)	109.9
N(1)-C(4)-C(7)	112.1(2)
N(1)-C(4)-C(3)	105.4(2)
C(7)-C(4)-C(3)	116.2(2)
N(1)-C(4)-H(4)	107.6
C(7)-C(4)-H(4)	107.6
C(3)-C(4)-H(4)	107.6
O(2)-C(5)-O(1)	125.3(3)
O(2)-C(5)-C(1)	124.4(3)
O(1)-C(5)-C(1)	110.3(3)
O(1)-C(6)-H(6A)	109.5
O(1)-C(6)-H(6B)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
O(1)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(12)-C(7)-C(8)	118.7(3)
C(12)-C(7)-C(4)	121.1(3)
C(8)-C(7)-C(4)	120.1(3)
C(9)-C(8)-C(7)	120.3(3)
C(9)-C(8)-H(8)	119.8
C(7)-C(8)-H(8)	119.8
C(8)-C(9)-C(10)	120.6(3)
C(8)-C(9)-H(9)	119.7
C(10)-C(9)-H(9)	119.7
C(11)-C(10)-C(9)	119.4(3)
C(11)-C(10)-H(10)	120.3
C(9)-C(10)-H(10)	120.3
C(10)-C(11)-C(12)	120.2(3)
C(10)-C(11)-H(11)	119.9
C(12)-C(11)-H(11)	119.9

C(7)-C(12)-C(11)	120.8(3)
C(7)-C(12)-H(12)	119.6
C(11)-C(12)-H(12)	119.6
C(18)-C(13)-C(14)	122.1(3)
C(18)-C(13)-S(1)	119.5(2)
C(14)-C(13)-S(1)	118.3(2)
C(13)-C(14)-C(15)	118.2(3)
C(13)-C(14)-H(14)	120.9
C(15)-C(14)-H(14)	120.9
C(16)-C(15)-C(14)	120.4(3)
C(16)-C(15)-H(15)	119.8
C(14)-C(15)-H(15)	119.8
C(17)-C(16)-C(15)	120.4(3)
C(17)-C(16)-H(16)	119.8
C(15)-C(16)-H(16)	119.8
C(16)-C(17)-C(18)	119.9(3)
C(16)-C(17)-H(17)	120.0
C(18)-C(17)-H(17)	120.0
C(13)-C(18)-C(17)	119.0(3)
C(13)-C(18)-H(18)	120.5
C(17)-C(18)-H(18)	120.5
C(1)-N(1)-C(4)	104.5(2)
C(1)-N(1)-H(1A)	108(3)
C(4)-N(1)-H(1A)	108(3)
C(5)-O(1)-C(6)	116.3(3)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **exo-77a**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
S(1)	27(1)	27(1)	23(1)	2(1)	-1(1)	0(1)
C(1)	32(2)	24(2)	30(2)	-1(1)	1(1)	2(1)
C(2)	31(2)	28(2)	30(2)	7(1)	-5(1)	-6(1)
C(3)	23(2)	29(2)	21(1)	-2(1)	1(1)	0(1)
C(4)	25(2)	24(2)	29(2)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(5)	31(2)	27(2)	35(2)	-3(1)	-4(1)	5(1)
C(6)	94(3)	23(2)	57(2)	1(2)	-27(2)	9(2)
C(7)	26(2)	22(1)	25(2)	-1(1)	-3(1)	4(1)
C(8)	26(2)	26(2)	32(2)	0(1)	1(1)	0(1)
C(9)	36(2)	34(2)	28(2)	-3(1)	3(1)	1(1)
C(10)	51(2)	23(2)	31(2)	-2(1)	-2(2)	2(2)
C(11)	44(2)	23(2)	36(2)	5(1)	-3(2)	-4(1)
C(12)	33(2)	26(2)	24(2)	2(1)	0(1)	-1(1)
C(13)	31(2)	30(2)	20(1)	4(1)	-2(1)	1(1)
C(14)	37(2)	29(2)	29(2)	-4(1)	1(2)	4(1)
C(15)	30(2)	44(2)	35(2)	-2(1)	3(1)	9(1)
C(16)	28(2)	55(2)	29(2)	3(1)	1(1)	-4(2)
C(17)	35(2)	35(2)	32(2)	1(1)	-4(1)	-7(1)
C(18)	36(2)	28(2)	29(2)	3(1)	-2(1)	3(1)
N(1)	30(1)	26(1)	34(2)	-3(1)	-8(1)	4(1)
O(1)	67(2)	22(1)	39(1)	-3(1)	-14(1)	6(1)
O(2)	52(2)	34(1)	31(1)	-1(1)	-7(1)	8(1)
O(3)	40(1)	32(1)	39(1)	14(1)	-5(1)	-7(1)
O(4)	29(1)	43(1)	27(1)	-6(1)	1(1)	3(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **exo-77a**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	4825	6005	8591	34
H(2A)	2158	5948	8482	35
H(2B)	1902	6240	9502	35
H(3)	1737	7871	9079	29
H(4)	4838	7964	8444	31
H(6A)	5682	3471	10123	87
H(6B)	4611	2870	9435	87
H(6C)	3837	3417	10269	87
H(8)	2856	8519	10481	33
H(9)	3071	10051	11244	39
H(10)	4580	11385	10681	42
H(11)	5891	11168	9352	41
H(12)	5680	9635	8582	33
H(14)	-505	8861	7712	38
H(15)	-3137	8500	7428	43
H(16)	-3890	6863	7004	45
H(17)	-2029	5588	6806	41
H(18)	613	5948	7054	37
H(1A)	4550(50)	7150(30)	10060(30)	55(13)

Table 6. Torsion angles [°] for *exo-77a*.

N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	33.1(3)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	154.9(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-12.0(3)
C(1)-C(2)-C(3)-S(1)	106.8(2)
O(3)-S(1)-C(3)-C(2)	-171.8(2)
O(4)-S(1)-C(3)-C(2)	-42.8(2)
C(13)-S(1)-C(3)-C(2)	72.5(2)
O(3)-S(1)-C(3)-C(4)	-55.2(2)
O(4)-S(1)-C(3)-C(4)	73.8(2)
C(13)-S(1)-C(3)-C(4)	-170.89(18)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-12.1(3)
S(1)-C(3)-C(4)-N(1)	-133.1(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	-136.8(3)
S(1)-C(3)-C(4)-C(7)	102.1(2)
N(1)-C(1)-C(5)-O(2)	24.5(5)
C(2)-C(1)-C(5)-O(2)	-93.9(4)
N(1)-C(1)-C(5)-O(1)	-156.7(3)
C(2)-C(1)-C(5)-O(1)	84.9(3)
N(1)-C(4)-C(7)-C(12)	114.7(3)
C(3)-C(4)-C(7)-C(12)	-124.1(3)
N(1)-C(4)-C(7)-C(8)	-61.9(4)
C(3)-C(4)-C(7)-C(8)	59.3(4)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.7(4)
C(4)-C(7)-C(8)-C(9)	176.0(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0.4(5)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.2(5)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.2(5)
C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	0.7(4)
C(4)-C(7)-C(12)-C(11)	-175.9(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	-0.5(5)
O(3)-S(1)-C(13)-C(18)	151.3(2)
O(4)-S(1)-C(13)-C(18)	21.4(3)

C(3)-S(1)-C(13)-C(18)	-94.3(3)
O(3)-S(1)-C(13)-C(14)	-27.0(3)
O(4)-S(1)-C(13)-C(14)	-156.9(2)
C(3)-S(1)-C(13)-C(14)	87.4(2)
C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	0.1(5)
S(1)-C(13)-C(14)-C(15)	178.4(2)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	1.0(5)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-1.3(5)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.4(5)
C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	-1.0(4)
S(1)-C(13)-C(18)-C(17)	-179.2(2)
C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	0.7(5)
C(5)-C(1)-N(1)-C(4)	-163.9(3)
C(2)-C(1)-N(1)-C(4)	-41.8(3)
C(7)-C(4)-N(1)-C(1)	160.4(3)
C(3)-C(4)-N(1)-C(1)	33.1(3)
O(2)-C(5)-O(1)-C(6)	-0.9(5)
C(1)-C(5)-O(1)-C(6)	-179.7(3)

ANEXO II

ADICIÓN DE MAGNESIANOS Y ÁCIDOS ORGANOBORÓNICOS A VINIL TIOÉTERES CATALIZADA POR RODIO

Adiciones de magnesianos y ácidos borónicos a 2-piridil vinil tioéteres

Introducción

La adición tipo Michael de nucleófilos a dobles enlaces activados constituye uno de los procesos fundamentales de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo en síntesis orgánica, dando lugar a compuestos altamente funcionalizados con uno o dos nuevos centros quirales.¹⁸⁵ Tras producirse la adición nucleófila, se obtiene un carbanión estabilizado (un enolato generalmente) que es a su vez susceptible de participar en importantes reacciones de adición nucleófila como alquilaciones, reacciones aldólicas o nuevas adiciones conjugadas. Prácticamente la totalidad de las adiciones tipo Michael que se han descrito se refieren a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, nitrilos α,β -insaturados, nitroalquenos o vinil sulfonas.¹⁸⁶ Estos últimos sustratos deben su reactividad como aceptores de Michael a la naturaleza fuertemente electrón-atrayente del grupo sulfonilo, que confiere al doble enlace una gran deficiencia electrónica. Aunque mucho menos numerosas, también se conocen adiciones conjugadas a vinilsulfóxidos.¹⁸⁷ Sin embargo, estos sustratos ofrecen una reactividad mucho menor que las correspondientes sulfonas debido al menor carácter electrón-atrayente del grupo sulfinilo comparado con la sulfona.

Por tanto, no es de extrañar que sean desconocidos las reacciones de adición de tipo Michael a tioéteres α,β -insaturados, pues el grupo tioéter, con dos pares de electrones no compartidos sobre el azufre está lejos de ser un grupo activante del doble enlace para este tipo de procesos. Muy al contrario los vinil tioéteres son ejemplos clásicos de alquenos ricos en electrones, y en consecuencia susceptibles de reacción con electrófilos, pero no con nucleófilos.

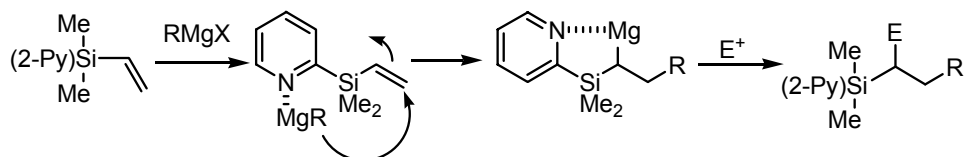
185 Para revisiones de adiciones conjugadas enantioselectivas, véase: (a) M. P. Sibi, S. Manyem, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. (b) N. Krause, A. Hoffmann-Roder, *Synthesis* **2001**, *2*, 171. (c) M. Yamaguchi en *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Cap. 31.2.

186 Para adiciones conjugadas a alqueniil sulfonas quirales, véase: (a) J. J. Reddick, J. Cheng, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1967. (b) A. K. Sanki, C. G. Suresh, U. D. Falgune, T. Pathak, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1285. (c) B. Ravindran, K. Sakthivel, C. G. Suresh, T. Pathak, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2637. (d) C. Farthing, S. P. Marsden, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4235. (e) M. Hirama, H. Hioki, S. Ito, C. Kabuto, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3121.

(f) Primera adición conjugada catalítica enantioselectiva a vinil sulfonas: H. Li, J. Song, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8948.

187 Una revisión sobre sulfóxidos en síntesis asimétrica: M. C. Carreno, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.

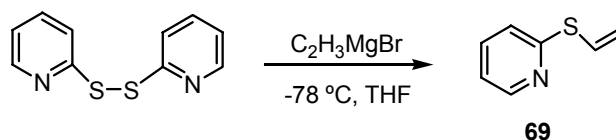
En el año 2001 el grupo de Yoshida demostró que es posible llevar a cabo la adición de reactivos de Grignard a 2-piridil vinil silanos (esquema 6.1).¹⁸⁸ Esta inusual reactividad de un vinil silano podría explicarse por la coordinación previa del reactivo de Grignard al nitrógeno piridínico, produciéndose un ataque del nucleófilo de tipo “intramolecular”, así como por la estabilización del anión resultante debido también al grupo piridínico.



Esquema 6.1

Inspirados por este trabajo, hemos iniciado recientemente un estudio preliminar sobre las adiciones de tipo Michael de especies organometálicas a 2-piridil vinil tioéteres.

La 2-(viniltio)piridina se preparó con buen rendimiento por reacción del piridil disulfuro con el bromuro de vinil magnesio (esquema 6.2).



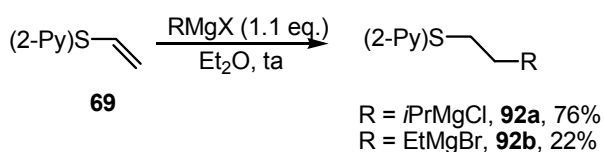
Esquema 6.2

Adición de reactivos organometálicos a la 2-(viniltio)piridina

a) Adición de reactivos de Grignard

Efectivamente, la 2-(viniltio)piridina reaccionó en condiciones muy suaves (Et_2O , ta, 4h) con una disolución comercial de $i\text{PrMgCl}$, proporcionando el producto de adición **92a** con un 76% de rdto. Lamentablemente, esta reacción parece ser muy sensible a la naturaleza del magnesiano. Así, la reacción con EtMgBr dio lugar al producto de adición **92b** con un bajo rendimiento (22%), mientras que no se observó evolución alguna con magnesianos arílicos.

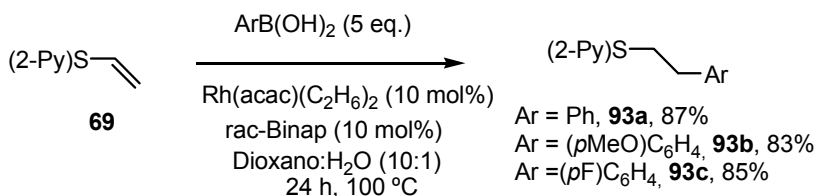
188 K. Itami, K. Mitsudo, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2337.



Esquema 6.3

b) Adición de ácidos borónicos catalizada por rodio

Resultados muy generales se han conseguido en la adición de ácidos aril borónicos catalizada por rodio. En las condiciones habituales descritas por Hayashi para la adición de ácidos aril borónicos a enonas catalizada por el complejo de rodio ($\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 10 mol%), la 2-(vinilito)piridina reaccionó con ácidos aril borónicos de distinta naturaleza electrónica para proporcionar los productos de adición tipo Michael **93a-c** con excelente rendimiento tras purificación cromatográfica (83-87%).



Esquema 6.4

Estos resultados iniciales suponen el primer procedimiento conocido para la adición conjugada de nucleófilos organometálicos a vinil tioéteres. En un futuro próximo nos proponemos estudiar la variante catalítica asimétrica de esta reacción utilizando 2-piridil vinil tioéteres sustituidos en posición β .

ANEXO III

PUBLICACIONES

La generalidad estructural e interés sintético de los resultados obtenidos ha permitido su publicación en revistas prestigiosas de química y química orgánica. Hasta el momento de redactar esta Memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

- Priego, J.; García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C.
 “1-Phosphino-2-sulphenylferrocenes: efficient ligands in enantioselective palladium-catalyzed allylic substitutions and ring opening of 7-oxabenzonorbornadienes”
Chem. Commun. **2002**, 2512-2513.
- García Mancheño, O.; Priego, J.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C.
 “1-Phosphino-2-sulphenylferrocenes as planar chiral ligands in enantioselective palladium-catalyzed allylic substitutions.”
J. Org. Chem. **2003**, 68, 3679-3686.
- Llamas, T; Gómez Arrayás, R; Carretero J. C.
 “Chelation-induced catalytic multiple arylation of allylic 2-pyridyl sulfones.”
Adv. Synth. Catal. **2004**, 1651-1654.
- Llamas, T; Gómez Arrayás, R; Carretero J. C.
 “Catalytic Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Vinyl Sulfones”
Org. Lett. **2006**, 8, 1795-1798.
- Llamas, T; Gómez Arrayás, R; Carretero J. C.
 “Copper(I)-Catalyzed Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Vinyl Sulfones”
Synthesis **2007**, artículo enviado por invitación para la sección *Practical Synthetic Procedures (PSP article)*

Por otra parte, los últimos resultados obtenidos en esta tesis doctoral se enviarán para su publicación antes de que finalice el presente año 2006:

- Llamas, T; Gómez Arrayás, R; Carretero J. C.
 “Catalytic Asymmetric Conjugate Reduction of β,β -Disubstituted α,β -Unsaturated Sulfones”
Angew. Chem. Int. Ed.